

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 24
FACULTÉ DE MÉDECINE

VACCINATION ET SÉROTHÉRAPIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 25 Janvier 1913

PAR

Pierre VINCENT

Né à Montpellier, le 7 septembre 1883

Licencié ès sciences naturelles

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

CARRIEU, Professeur, *Président.*

MAIRET, Professeur.

LAGRIFFOUL, Agrégé.

LISBONNE, ch. des fonct.

Assesseurs



MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE

14, Avenue de Toulouse, 14

1913

VACCINATION ET SÉROTHÉRAPIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 24
FACULTÉ DE MÉDECINE

VACCINATION ET SÉROTHÉRAPIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 25 Janvier 1913

PAR

Pierre VINCENT

Né à Montpellier, le 7 septembre 1883

Licencié ès sciences naturelles

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

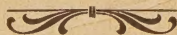
CARRIEU, Professeur, *Président.*

MAIRET, Professeur.

LAGRIFFOUL, Agrégé.

LISBONNE, ch. des fonct.

Assesseurs



MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse, 14

1913



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (*)	DOYEN.
SARDA	ASSESEUR.
IZARD	SECRÉTAIRE

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (O. *).
	Chargé de l'enseig ^t de pathol. et thérap. génér
Clinique chirurgicale	TEDENAT (*).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (*).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (*).
Clinique ophtalmologique	TRUC (*).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (*).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER.
	Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Profes. honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (*), GRYNFELTT, HAMELIN (*).

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. lib. ch. de c.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, prof.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, ag. lib. ch. de c.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, prof.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.)	CABANNES.	LECERCLE.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	LISBONNE (ch. d.f.).

Examineurs de la thèse :

MM. CARRIEU, <i>Président.</i>	MM. LAGRIFFOUL, <i>Agrégé.</i>
MAIRET, <i>Professeur.</i>	LISBONNE, <i>ch. des fonct.</i>

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A. MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

P. VINCENT.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A L'UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

MÉDECIN EN CHEF A L'HÔPITAL SUBURBAIN

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MONTPELLIER

P. VINCENT.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554018_0056

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer nos études médicales et d'accomplir, en soutenant notre thèse, notre dernier acte de scolarité, nous nous sentons pressé de dire combien nous devons de reconnaissance à tous nos Maîtres des diverses Facultés.

Si la sincérité des sentiments peut faire pardonner la banalité de la forme, on comprendra que ce n'est pas seulement pour sacrifier à l'usage que nous plaçons, en tête de ce modeste travail, le nom de ceux à qui nous devons le plus et qui ont fait toute notre instruction scientifique, comme toute notre éducation professionnelle.

M. le professeur Mairet, doyen de la Faculté de médecine de *Montpellier*, mérite, à divers points de vue, d'être cité en première ligne : il a bien voulu nous suivre et nous encourager depuis le début de nos études médicales. A aucun moment, nous n'avons senti que sa sympathie nous faisait défaut.

Notre Maître M. le professeur Carrieu s'est tout particulièrement intéressé à nous ; il nous a suivi de près et nous a guidé d'une façon constante. C'est à

son école et sous sa bienveillante direction que nous nous sommes initié aux difficultés de la clinique. C'est lui qui nous a conseillé de consacrer notre thèse à l'étude de la « Vaccination et de la Sérothérapie de la Fièvre typhoïde ». Qu'il nous permette de lui offrir publiquement le témoignage de notre vive reconnaissance.

MM. les professeurs Tédénat et Bertin-Sans ont bien voulu, dans plus d'une circonstance, nous prouver leur affectueuse sollicitude. Nous les en remercions à nouveau.

À côté d'eux, il est des noms que nous nous plairons à évoquer par la suite et que nous ne prononçons pas aujourd'hui sans une certaine émotion : ce sont ceux de MM. les professeurs agrégés Soubeyran, Paul Delmas ; de MM. les docteurs Gaujoux, Lisbonne, A. Corone et Marcel Benoist ; celui de notre camarade M. Marcel Carrieu, interne des Hôpitaux. Quoique déjà séparé de nous par la mort, notre camarade Fleig, le jeune savant et l'ami si sincère, ne perdra pas sa place dans notre souvenir.

Nous remercions, en terminant, l'un de nos juges de thèse, M. le professeur agrégé Lagriffoul, qui nous a si aimablement communiqué les documents modernes sur la question de la Sérothérapie antityphique.

Dans un tout autre milieu, quoique toujours médical, nous avons tout spécialement ressenti le prix des relations que nous entretenons avec M. le professeur Calmette, l'éminent directeur de l'Institut Pasteur de Lille ; la valeur de son enseignement s'est trouvée doublée du charme de son affectueux intérêt pour nous.

M. Léopold Nègre, notre cousin et notre ami, fut et reste pour nous, malgré son éloignement actuel, le

camarade aimé dont on recherche l'estime et dont on apprécie les conseils.

M. le docteur Jalaguier, de Paris, pour nous avoir personnellement épargné, a droit à un souvenir particulier, l'assurant de notre sentiment de vive et respectueuse amitié. A côté de lui, et en médecine, MM. les docteurs Albert Comte, de Paris, médecin des hôpitaux. et Looten, de Lille, ont réalisé pour nous le type du médecin de famille, qui devient si vite un ami; nous considérons comme un devoir très agréable à remplir que de le leur dire.

A la Faculté des sciences de Montpellier, nous avons passé des heures de grande joie intellectuelle, aux côtés du maître vénéré que fut le professeur Armand Sabatier. Nous ne rendons ici à sa mémoire qu'un faible témoignage de notre respect et de notre admiration.

A notre second Maître, M. le professeur Flahault, qui nous continue encore ses encouragements et ses conseils, nous sommes heureux de pouvoir exprimer ici toute notre gratitude. Ses collaborateurs, et spécialement M. Pavillard, méritent d'être associés à cet hommage public de reconnaissance.

MM. les professeurs Soulié, Etienne de Rouville et Benoît guidèrent nos premiers pas dans les sciences biologiques. Ils apprendront par ces lignes combien leur aide nous fut précieuse.

Le Recteur même de cette Université, M. Benoist, fut pour nous un conseiller d'une bonté paternelle; nous le prions d'en agréer nos remerciements et de transmettre à M^{me} Benoist l'hommage de nos sentiments respectueux et dévoués.

Transporté dans un autre milieu scientifique, nous

avons reçu à *Lille* l'enseignement du professeur Charles Barrois, membre de l'Institut, et c'est lui qui, avec M. Douxami, nous fit apprécier combien peuvent être attachantes les recherches géologiques auxquelles il nous conviait.

L'enseignement de la botanique nous fut singulièrement facilité par M. le professeur Ricôme, qui sut si bien compléter les leçons des professeurs Bonnier, de Paris, Bertrand, de Lille.

Nous nous en voudrions de ne pas prononcer à cette place le nom du docteur Potelet, inspecteur d'hygiène du département du Nord, dont nous n'oublierons ni la cordiale amitié, ni les aspirations généreuses d'hygiéniste.

Les deux dernières années passées au *Muséum d'histoire naturelle* n'ont pas été sans nous procurer des relations précieuses. Citons, en première ligne, E. Edmond Perrier, son éminent directeur. Au laboratoire auquel nous fûmes attaché pendant deux années, nous avons constamment ressenti les heureux effets de la bienveillante sollicitude du professeur Trouessart, dont les qualités professionnelles, la méthode scientifique, seront pour nous des directions précieuses ; et, placé aux côtés de M. Ménégaux, nous n'oublierons pas quelles furent et nos relations et la valeur de son enseignement.

M. le professeur Caüllery a bien voulu nous ouvrir son laboratoire de la rue d'Ulm ; aux regrets que nous avons de n'avoir pas réussi dans les recherches qu'il nous fit entreprendre, nous mesurons l'estime respectueuse en laquelle nous le tenons. Avec son collègue M. le professeur Blaringhem, il a puissamment contribué à notre culture scientifique générale.

Evoquer de tels souvenirs nous amène à nous rappeler.

ler les relations si agréables que nous avons développées depuis deux ans avec notre ami et aîné M. Albert Chappellier, aujourd'hui chef des travaux à l'Ecole des Hautes Etudes. En parfaite communion d'idées pour la propagande de certaines idées généreuses, nous n'avons manqué de voir bien vite s'établir entre nous une intimité des plus agréables.

MM. Debreuil et Loyer, M. le docteur Loisel et tous leurs collègues de la Société d'acclimation ont bien voulu accueillir en nous une nouvelle recrue, et ils l'ont fait avec toute la délicatesse qui caractérise leur hospitalité. Nous les en remercions bien chaleureusement ici.

Enfin, au moment de publier cette thèse dont nous mesurons en ce moment les imperfections, nous nous sentons poussé à remercier d'autres Maîtres dont la bienveillance nous excusera peut-être d'avoir si mal exprimé notre admiration à l'endroit de leurs recherches. Trois personnalités scientifiques françaises ont fait de la vaccination antityphique leur domaine. A toutes trois, disons ici notre reconnaissance et notre respect. MM. les professeurs Chantemesse et Vincent ont consenti à s'intéresser directement à l'élaboration de notre si modeste travail. M. le professeur Besredka a autorisé notre maître et ami M. le docteur Lisbonne à nous communiquer divers de ses documents personnels.

Que tous reçoivent nos regrets de leur offrir la dédicace d'une œuvre aussi imparfaite.

VACCINATION ET SÉROTHÉRAPIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

INTRODUCTION

Depuis que les cliniciens ont pu constater l'immunité dont jouissaient *certain*s sujets à l'égard de *certain*es maladies, le problème de l'immunisation, c'est-à-dire de la réalisation de la défense organique contre chacune des maladies infectieuses, a été l'un des grands problèmes de la pathologie générale.

L'immunité peut être définie : l'état, naturel ou acquis, dans lequel un organisme possède des moyens de défense suffisamment développés pour rendre inoffensif un agent infectieux ou toxique introduit dans cet organisme.

On distingue l'*immunité naturelle*, « celle qui existe spontanément, naturellement, et sans maladie ni vaccination artificielle ». Les exemples en abondent, tant pour les poisons que pour les virus : immunité de divers reptiles, oiseaux et mammifères à l'égard des

venins de serpent ; immunité de tous les animaux pour la syphilis ; des gallinacés et des carnassiers contre le charbon, etc.

Et l'*immunité acquise*, « celle qui survient à la suite d'une maladie, d'une vaccination ou d'une sérothérapie préventive ». Apparue à la suite d'une maladie accidentelle, cette immunité acquise est dite, *spontanée* : c'est celle que confère très généralement une première atteinte de variole ou de scarlatine contre un retour offensif de la même affection.

Une autre sorte d'immunité acquise, l'immunité acquise *provoquée*, s'obtient par l'intervention active de l'expérimentateur. En Chine, dès le ^x^e siècle, en Europe au ^{xviii}^e, la variolisation était le seul mode de prévenir l'infection variolique. « L'immortelle découverte de Jenner, cent ans avant les découvertes microbiennes, a donné l'exemple le plus éclatant de la possibilité de vacciner contre la variole par un virus probablement d'une autre espèce, et en somme de préserver d'une maladie grave par une véritable maladie, mais bénigne » (Courmont).

Mais les admirables recherches et découvertes de Pasteur permirent d'étendre à l'infini le champ de l'immunité acquise provoquée, et de concevoir comme prochaine la réalisation de ce rêve : la médecine préventive contre les maladies infectieuses. Ainsi, Pasteur immunise l'homme contre la rage, dont le microbe causal lui est inconnu, par des injections renouvelées et progressivement croissantes de virus atténué par la dessiccation (moelles de lapins rabiques).

Dans les années qui suivirent, se précisa nettement cette conception, que l'immunité provoquée peut être obtenue, dans le laboratoire et en clinique, par deux moyens capitaux, et essentiellement différents : par les

vaccins — ou par les sérums. Ces deux modes d'immunité constituant l'un la *vaccination*, l'autre la *sérothérapie*. La sérothérapie n'est évidemment qu'un mode de vaccination ; mais il est d'usage courant de réserver le nom de vaccination à celle qui est conférée par les virus, et d'appeler sérothérapie la vaccination conférée par les sérums. Dans le premier cas, l'immunité acquise et provoquée est *active* : elle succède à une inoculation de virus, qui détermine une réaction active de l'organisme inoculé. Dans le second, elle est *passive* : elle est due, en effet, à l'inoculation d'un sérum contenant des substances immunisantes, que l'organisme reçoit passivement sans réagir.

« Parmi les maladies épidémiques qui sévissent sur l'humanité, la fièvre typhoïde occupe une des premières places. Endémique dans la plupart des grandes villes de France, particulièrement des villes du Midi, véritable fléau pour nos colonies et surtout l'Afrique du Nord, sa terre de prédilection, elle se manifeste souvent sous forme d'explosions épidémiques, frappant à la fois un grand nombre d'individus.

» L'expérience clinique montre d'autre part que, dans la grande majorité des cas, une première atteinte de l'infection confère l'immunité.

» Il était donc tout naturel de songer à appliquer à la prophylaxie de la fièvre typhoïde une méthode qui a fait ses preuves contre d'autres infections, la vaccination (1).» Et, en effet, l'infection éberthienne, la dothiéntérie, est une des maladies qui ont provoqué le plus de recherches

(1) MM. J. Louis et E. Combe, *Revue Générale*, La vaccination antityphique (*Gazette des Hôpitaux*, n° 137, 30 novembre 1912).

dans le sens de l'immunisation, et par vaccination active, et par vaccination passive ou sérothérapie.

C'est à ces deux modes d'immunisation, active et passive, contre la fièvre typhoïde, que nous consacrerons les pages qui vont suivre.

Le plan que nous avons adopté est le suivant :

1^o Etude générale de la vaccination antityphique proprement dite. Après un rapide historique des recherches et des découvertes fondamentales, nous nous bornerons à étudier avec quelques détails : les vaccins de H. Vincent, le vaccin sensibilisé de Besredka, et divers autres vaccins, dont le plus employé est celui de Chantemesse.

Un appendice est ici réservé à l'une des plus intéressantes tentatives de vaccinothérapie (Ardin-Delteil, L. Nègre et Maurice Raynaud).

2^o La seconde partie de notre thèse est consacrée à l'étude de la sérothérapie et de ses divers modes (sérums *curatifs* : de Chantemesse, de Rodet et Lagriffoul ; sérums *préventifs*).

3^o Enfin, nos conclusions — très brèves — ne font que confirmer l'opinion énoncée avec tant de force par H. Vincent au XIII^e Congrès de médecine française : « LA VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE TYPHOÏDE EST UNE DES PLUS UTILES CONQUÊTES DE L'HYGIÈNE MODERNE ».

HISTORIQUE

Les premières tentatives d'immunisation contre la fièvre typhoïde datent de 1886. C'est, bien entendu, sur les animaux de laboratoire que les bactériologistes firent ces premiers essais.

Simmonds et Fraenkel, Sirotinin, Beumer et Peiper (1886 et 1887), après avoir d'abord réussi à tuer des souris par l'injection de bacille typhique, leur confèrent l'immunité contre ce vaccin en leur injectant au préalable des doses minimales de cultures vivantes. Mais plusieurs de ces auteurs, et notamment Sirotinin, Beumer et Peiper (*Zeitschrift f. Hygiene*, 1886), niaient qu'il s'agit là d'une fièvre typhoïde et n'admettaient la spécificité ni de la maladie, ni de l'immunisation.

Chantemesse et Widal remarquaient dès 1887 que les milieux de culture du bacille d'Eberth étaient devenus impropres à un second ensemencement. Le terrain était comme vacciné et pouvait être comparé, jusqu'à un certain point, à l'organisme d'un individu atteint une première fois de dothiéntérie.

En 1888, Chantemesse et Widal parvinrent à vacciner de façon pratique et sans danger les animaux de labo-

ratoire au moyen des produits solubles du bacille typhique. Ils s'attachèrent à démontrer que leurs souris, recevant dans le péritoine du bouillon de bacilles d'Eberth stérilisé par la chaleur, et résistant ensuite à l'action du vaccin, échappaient à la vraie fièvre typhoïde, caractérisée par la pullulation du bacille dans le corps des animaux-témoins. L'immunisation des souris s'obtient par l'injection de trois à quatre doses de culture typhique stérilisée à 120° ou à 100°, espacées de deux à trois jours et progressivement croissantes.

Chantemesse et Widal établirent donc, en 1888, les trois points suivants auxquels, peu à peu, tout le monde s'est rallié :

1° On peut vacciner préventivement contre l'infection typhique avec les bacilles typhiques tués par chauffage;

2° Il faut, pour obtenir une immunité solide, trois ou quatre injections vaccinales espacées et à doses croissantes ;

3° Cette immunisation protège le plus souvent contre l'infection, mais non toujours.

Les principes expérimentaux établis à cette époque relativement ancienne sont encore ceux sur lesquels repose aujourd'hui la vaccination préventive de l'homme contre la fièvre typhoïde. Il est donc juste et équitable de tenir Chantemesse et Widal pour les précurseurs de l'immunisation active, et de leur rendre pleine justice, aujourd'hui que des vaccins plus récents captivent davantage l'attention du corps médical et du public.

En 1892, Brieger, Kitasato et Wassermann inoculent à des souris et à des cobayes des cultures faites dans du bouillon de thymus chauffé à 60°. Ces animaux résistent ensuite à des cultures virulentes.

Ces mêmes auteurs, toujours en 1892, reproduisent à peu près les expériences de Chantemesse et Widal : ils réussissent à immuniser des souris à l'aide de bacilles précipités de leurs cultures par addition d'alcool absolu, puis émulsionnés dans l'eau. Ils immunisent aussi des cobayes en leur injectant du sérum d'animaux vaccinés, et nous assistons là à une tentative intéressante de sérothérapie antityphique.

Bruschettini, de Bologne, en 1892 également, rend des lapins réfractaires par des injections sous-cutanées de cultures typhiques chauffées à 60° ; leur sérum acquiert un fort pouvoir bactéricide et antitoxique.

En même temps que les bactériologistes précédents (1892), Chantemesse et Widal publient de nouvelles expériences sur des cobayes et des lapins. Ces expérimentateurs parviennent à les immuniser avec des bouillons de culture de virulence fixe (celle-ci s'obtient par passages successifs, ou par injection simultanée de culture streptococcique et de culture Eberth), laissés pendant 15 jours à l'étuve à 37 degrés et stérilisés à 100 degrés. Chantemesse et Widal déclarent que 16 à 20 cc., en quatre doses espacées pour le cobaye, 31 cc., en cinq doses pour les lapins sont nécessaires à ce résultat. La réaction se traduit par une perte de poids de l'animal, surtout marquée après la seconde injection.

Dans une autre série d'expériences, les mêmes auteurs, la même année, étudient l'action du sérum d'hommes ayant eu la fièvre typhoïde, et constatent qu'il jouit de propriétés préventives et thérapeutiques contre l'infection typhique expérimentale. De ces constatations découle le principe de la sérothérapie antityphique, préventive et curative, qui a été appliquée chez l'homme avec un succès relatif.

Sanarelli fait des expériences semblables à l'aide de cultures vivantes et de cultures mortes. Avec les premières, il y a une diminution de poids momentanée et très légère, et, avec les secondes, une très forte baisse de poids et une réaction de l'organisme se traduisant par une ascension thermique pendant 3 ou 4 jours. Le vaccin des animaux immunisés, 4 jours après l'inoculation, est doué de propriétés préventives et curatives.

Toujours en 1892, Bitter annonce que le sang des lapins inoculés avec des doses croissantes de culture concentrée au 1/10 par évaporation dans le vide et stérilisée acquiert un pouvoir antitoxique. Ce sérum, mélangé avec une dose mortelle de toxine typhique, la rend inoffensive.

En 1893, Neisser inocule à des souris des cultures de plus en plus virulentes. Les animaux qui résistent sont immunisés, mais leur nombre est restreint.

En 1893 et 1894, Pfeiffer fit des recherches sur le sérum des animaux vaccinés et y décela la présence de différentes substances protectrices : bactériolysines et agglutinines ; puis Lantenheimer y trouva le pouvoir bactéricide.

En 1895, Peiper immunise deux moutons contre le bacille typhique, en leur faisant pendant trois mois des injections répétées de culture stérilisée.

En 1895 encore, Klemperer et Lévy vaccinèrent des chiens par des injections intrapéritonéales. Le sérum de ces animaux acquit des propriétés vaccinales et même curatives dans les infections typhiques expérimentales.

En 1896, Pfeiffer et Kolle confirment la présence dans le sang des typhiques convalescents de substances qui, même en petite quantité, exercent une action destructive sur le bacille typhique. Il est impossible, disent-ils, d'y

découvrir des substances antitoxiques ; celles qui agissent sont bactéricides et ont une action spécifique.

Ces éminents bactériologistes ont immunisé des chèvres par des doses croissantes de culture typhique virulente ou stérilisée ; et, retrouvant dans le sérum de ces animaux les mêmes propriétés que dans le sérum des convalescents, ils en ont conclu que c'est d'elles que venait l'immunité.

Ces longues et méticuleuses études ne restèrent pas infructueuses. Grâce à elles, on pouvait espérer obtenir l'immunisation de l'homme, en appliquant à sa vaccination préventive les notions qui découlaient des expériences de Chantemesse et Widal. Il suffisait d'employer les procédés dont l'activité et l'innocuité avaient été manifestées chez l'animal. C'est ce que firent Pfeiffer et Kolle.

Le 12 novembre 1896, ils publièrent dans la *Deutsche medizinische Wochenschrift* les résultats des deux premières inoculations à l'homme. Après l'opération, le sérum des deux sujets possédait des propriétés spécifiques, bactéricides et agglutinantes.

Pfeiffer communiqua les résultats obtenus à Wright, qui, peu de temps après, faisait lui aussi deux vaccinations.

Quelques mois après, le 30 janvier 1897, Wright et Semple publiaient les observations de 18 vaccinations pratiquées, avec les suites les plus favorables, sur des médecins militaires anglais.

Cette méthode prit immédiatement une grande extension et fut appliquée avec enthousiasme. En 1898, Wright vaccina 4.000 hommes de l'armée des Indes, et put bientôt pratiquer ou faire pratiquer plus de 100.000 vaccinations sur les troupes anglaises de l'Inde, de l'Égypte, de Chypre et de l'Afrique du Sud.

La réaction contre cette méthode ne devait pas se faire attendre : une violente campagne s'éleva contre elle, et la vaccination typhoïdique fut interdite.

Pendant 18 mois, jusqu'à la fin de l'année 1904, nulle autre inoculation ne fut faite à l'homme.

Mais la méthode avait fourni de trop bons résultats et le gouvernement allemand lui accorda bientôt tout son appui. En effet, à la suite d'une vérification rigoureuse, après des expériences multipliées faites par une commission composée de Koch, Gaffky, Kirschner, Donitz et Kolle, il permit la vaccination antityphique de 1.000 soldats appelés à faire campagne contre les Herreros.

Pendant ce temps, en France, Chantemesse vaccine, en 1899, dans son service du bastion 29, ses élèves internes et externes. L'un de ces vaccinés, le professeur Guerbet, ayant avalé accidentellement un peu de culture de bacilles vivants, échappe plus tard à la typhoïde, tandis qu'un médecin grec non vacciné, Della Decima, contracte la maladie dans les mêmes circonstances et succombe. Ces faits n'ont-ils pas la rigueur et la valeur d'une expérience de laboratoire ?

Nous communiquerons, à propos de chaque méthode française de vaccination, et les débuts de celle-ci, et son extension actuelle. Mentionnons seulement ici quelques chiffres déjà éloquents par eux-mêmes :

H. Vincent compte aujourd'hui 31.000 personnes vaccinées par ses deux vaccins. Son laboratoire a expédié, depuis le 1^{er} janvier 1912, du vaccin pour 150.000 personnes.

Besredka arrive au chiffre de 2.000 environ.

Les statistiques de Chantemesse ne nous sont malheureusement pas connues.

PREMIÈRE PARTIE

VACCINATION ANTITYPHIQUE

L'étude que nous allons entreprendre des multiples vaccinations antityphiques sera, hâtons-nous de le dire, limitée à différentes recherches et à divers procédés que nous avons considérés comme fondamentaux. Préciser d'une façon méthodique et complète nos connaissances sur la question entière de la vaccination antityphique et de ses divers modes ; fixer la contribution individuelle de chacun des auteurs qui l'ont pratiquement traitée, serait une œuvre de longue haleine, dépassant tout à fait la limite actuelle de nos efforts et de notre compétence.

D'autre part, l'objet de ce travail constitue un problème encore incomplètement solutionné. Et porter à l'heure actuelle un jugement critique, après comparaison entre les diverses méthodes, et préférence accordée à l'une d'elles, nous apparaît comme une tâche essentiellement difficile et prématurée, en raison de l'absence de

documentation pratique, parfois même de l'insuffisance d'expérimentation.

Nous étudierons donc successivement :

- 1° Les vaccins de H. Vincent ;
 - 2° Le vaccin sensibilisé de Besredka ;
 - 3° Les autres vaccins antityphiques.
-

CHAPITRE PREMIER

VACCINS DE H. VINCENT

C'est en 1908 que H. Vincent publiait dans les *Archives de médecine et de pharmacie militaires* son premier travail d'ensemble sur les méthodes de vaccination antityphique et leur emploi dans l'armée (1). Depuis ce moment, il a successivement publié une note à la Société de Biologie (29 juillet 1911) et diverses communications à l'Académie des Sciences et à l'Académie de Médecine, enfin un rapport très documenté au dernier Congrès de Médecine (Paris, 1912).

L'étude des bases expérimentales de la vaccination antityphique (2) permit en effet à H. Vincent de réaliser

(1) H. Vincent. — Les méthodes de vaccination antityphique, leur emploi dans l'armée (*Archiv. de Méd. et de Pharm. milit.*, 1908, p. 424-454).

(2) H. Vincent. — Les bases expérimentales de la vaccination antityphique (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 7 février 1910).

l'immunisation de l'homme d'une manière à la fois inoffensive et efficace. Il y parvint par deux procédés qu'il employa successivement : 1° l'autolysat éthéré de bacilles vivants ; 2° les corps bacillaires stérilisés par l'éther (vaccin polyvalent bacillaire).

Vaccination antityphique expérimentale.

Avant d'injecter à l'homme le vaccin antityphique de son invention, il étudia expérimentalement les effets que déterminent, chez l'animal, les divers vaccins antityphiques proposés jusque-là.

Mais, comme il le fit lui-même très justement remarquer, les animaux de laboratoire ne possèdent, à l'état naturel, qu'une réceptivité très faible à l'égard de l'infection éberthienne. Les injections d'un vaccin antityphique quelconque renforcent seulement cette immunité déjà existante ; et, lorsqu'on veut vérifier par l'inoculation d'un bacille, même virulent, si la protection obtenue était solide, on constate que toutes (ou à peu près toutes) les méthodes de vaccination sont égales devant ce mode de contrôle : tous les animaux survivent. Le critérium expérimental est donc insuffisant.

En conséquence, on ne saurait, *à priori*, instituer une comparaison équitable entre les résultats expérimentaux produits par les divers procédés de vaccination essayés chez l'animal, et ceux que l'on en pouvait attendre chez l'homme.

H. Vincent a cependant pu « résoudre cette difficulté, en affaiblissant l'immunité naturelle que possèdent les animaux, et en leur conférant ainsi une réceptivité telle, qu'elle puisse être considérée comme équivalente

à celle de l'homme lui-même (1) ». Il y parvient par l'injection sous-cutanée de 2 à 4 cc. d'une solution hypertonique à 10 p. 100 de chlorure de sodium ; le cobaye qui a reçu simultanément 1 cc. de culture typhique de 24 heures en injection intrapéritonéale meurt alors rapidement de septicémie éberthienne.

En éprouvant, par cette méthode de contrôle plus rigoureuse, d'une part les animaux vaccinés, d'autre part les cobayes témoins non vaccinés, il devient possible d'apprécier, avec exactitude, *in animâ vili*, quel est le degré d'activité d'un vaccin antityphique.

« Les modes d'immunisation qui, chez le cobaye, se sont montrés les plus efficaces sont : l'injection de bacilles vivants, celle de bacilles tués à 53° — 55°, et celle de macérations de bacilles vivants. »

Technique de la préparation du vaccin.

H. Vincent, ne se jugeant pas autorisé à appliquer à l'homme le procédé d'immunisation par bacilles vivants, a cru pouvoir adopter et recommander deux méthodes de préparation qui empruntent intégralement, aux cultures vivantes de bacille typhique, leurs propriétés biologiques et leurs vertus vaccinales, sans être passibles des reproches qui ont été adressés aux vaccins de Wright et de Pfeiffer et Kolle (réaction douloureuse excessive).

Aussi trouve-t-on aujourd'hui couramment signalés

(1) H. Vincent. — Les bases expérimentales de la vaccination antityphique (C. R. de l'Académie des sciences, 7 février 1910).

deux procédés de H. Vincent pour l'obtention d'un vaccin antityphique. Il s'agit, dans les deux cas, de vaccins *polyvalents bacillaires*; H. Vincent, pour les préparer, au lieu de détruire les bacilles par la chaleur, recourt à l'éther, antiseptique volatil, qui ne modifie en rien les propriétés immunisantes.

Dans son premier procédé, l'auteur s'adresse à des cultures sur gélose en boîtes de Roux. Ces cultures, après un séjour de dix-huit heures à 37 degrés, sont émulsionnées dans de l'eau physiologique (200 centimètres cubes de liquide pour une boîte de Roux). L'émulsion ainsi obtenue est additionnée d'éther; après agitation, le contact est maintenu huit à dix heures. Au bout de ce temps, la stérilisation est complète. On décante, on rejette l'éther qui surnage, et on évapore l'éther dissous dans le liquide à l'aide du vide. On mélange à parties égales des émulsions préparées avec plusieurs races de bacilles typhiques d'origines diverses (dix à douze). On obtient ainsi un *vaccin polyvalent*, stérile, n'ayant jamais subi l'action de la chaleur et ne renfermant aucun antiseptique. Il contient 400 millions de bacilles par centimètre cube.

Le second procédé recourt encore à des cultures sur gélose, mais ayant séjourné 24 ou 48 heures à l'étuve à + 37 degrés. Ces cultures sont également émulsionnées dans l'eau physiologique, dans la proportion de 160 cc. pour une boîte de Roux. L'émulsion est mise à l'étuve à + 37 degrés où elle doit, cette fois, séjourner 24 ou 48 heures, et où on a soin de l'agiter fréquemment. Au bout de ce temps, les macérations ainsi obtenues sont centrifugées. Seul, le liquide clair qui surnage est recueilli, transvasé et additionné d'éther. Le contact entre les deux liquides est main-

tenu 8 heures à la température du laboratoire. On décante, on rejette l'éther qui surnage, et on se débarrasse de l'excès d'éther dissous par évaporation dans le vide à l'aide de la trompe à eau.

On fait ainsi des solutions d'extraits microbiens avec diverses races de bacilles typhiques. On mélange à parties égales, et on obtient un *autolysat polyvalent* stérile ne contenant pas de corps bacillaires. Il n'a jamais, à aucun moment de sa fabrication, été soumis à l'action de la chaleur, et il ne contient aucun antiseptique. Il est bon d'ajouter que, pour étendre aux infections paratyphiques les propriétés immunisantes du vaccin, Vincent a depuis mélangé, aux autolysats de bacilles typhiques de diverses races, des autolysats de bacilles paratyphiques A et B, préparés de la même manière.

Les cultures de 24 heures macérées pendant 24 heures constituent le vaccin n° 1. Les cultures de 48 heures macérées pendant 48 heures constituent le vaccin n° 2.

Les deux premières injections sont faites avec le vaccin n° 1, les deux dernières avec le vaccin n° 2.

Vaccination antityphique chez l'homme.

La technique actuelle, pour l'emploi du vaccin de H. Vincent, ne nous paraît pas pouvoir être mieux résumée que dans l'Instruction rédigée par lui-même ; nous sommes heureux de pouvoir la reproduire ici :

Laboratoire de Vaccination Antityphoïdique du Val-de-Grâce

INSTRUCTION

pour l'Emploi du Vaccin Antityphique

préparé par la Méthode du Professeur VINCENT

1° Ce vaccin est protecteur contre la fièvre typhoïde (1).

Il est livré en ampoules scellées de 2, 5, 10 et 20 centimètres cubes. Chaque ampoule porte une étiquette indiquant la nature du vaccin et sa date de fabrication, plus un numéro d'ordre.

Le vaccin antityphique doit être soigneusement *conservé au froid et à l'abri de la lumière*. Dans ces conditions seulement, son activité se maintient pendant trois mois. A la glacière et à l'obscurité, sa durée de conservation est beaucoup plus prolongée. Il y a lieu de rejeter tout vaccin qui aurait pu être altéré par suite de son exposition au soleil ou de son échauffement.

2° Avant d'ouvrir l'ampoule, l'agiter, donner un trait de lime sur le goulot et badigeonner ensuite ce goulot avec de la teinture d'iode (éviter le flambage, qui pourrait altérer le pouvoir immunigène du vaccin). Laisser sécher, puis sectionner.

Aspirer le vaccin à l'aide d'une seringue rigoureusement stérilisée par l'ébullition *et refroidie avant usage*.

Lorsque plusieurs personnes doivent être simultanément vaccinées, il est utile, chaque fois, et pour cha-

(1) Sur demande spéciale, il est envoyé du vaccin antiparatyphique A ou B.

cune d'elles, de recourir à une seringue et à une aiguille différentes, stérilisées par une nouvelle ébullition (1).

Les téguments sont préalablement désinfectés à la teinture d'iode. L'injection doit être strictement faite *sous la peau*, dans le repli cutané de la région rétrodeltoïdienne gauche, un peu en arrière de l'épaule, au point correspondant à la couture de la manche du vêtement. L'inoculation ne doit pas être faite dans le derme, sous l'aponévrose ou dans le muscle. Injecter lentement. Ne pas masser ensuite. Inviter le sujet vacciné à ne pas trop se servir du bras pendant deux heures.

3^e La vaccination comprend quatre injections successives espacées de sept à dix jours. Les doses à inoculer sont les suivantes :

1^{re} injection : un demi-centimètre cube ;

2^e injection : un centimètre cube ;

3^e injection : un centimètre cube et demi ;

4^e injection : deux centimètres cubes.

Lorsque, pour des raisons variables, la typho-vaccination a été interrompue dans son cours, elle peut être reprise sans changement après un délai de 15 à 20 jours. Si l'intervalle ou le retard est plus considérable (par exemple s'il atteint ou dépasse un mois), la typho-vaccination peut être reprise, à la condition de réitérer l'injection précédente et de continuer ensuite la série des injections comme s'il n'y avait pas eu d'interruption.

Chez l'enfant de 6 à 11 ans, la dose à employer est

(1) Il arrive parfois, en effet, qu'un peu de sang du sujet vacciné reflue dans la seringue, aussitôt après l'injection. Une nouvelle stérilisation est indispensable pour éviter la possibilité de contagion syphilitique.

égale à la moitié de celle de l'adulte ; de 12 à 15 ans, elle est égale aux deux tiers de celle-ci.

L'heure la plus favorable pour pratiquer les premières injections est comprise entre 3 et 6 heures de l'après-midi. Recommander aux sujets vaccinés de s'abstenir le même jour de toute fatigue, de tout excès alimentaire, et de l'usage de l'alcool, sous quelque forme que ce soit.

Les militaires vaccinés seront exemptés de service pendant un jour, à l'occasion des trois premières injections.

4° *La vaccination antityphique ne doit être pratiquée que chez des sujets absolument sains.* Cette recommandation est de première importance. Eliminer par conséquent tout sujet débile, anémié, surmené, convalescent ou présentant une affection quelle qu'elle soit, aiguë ou chronique, locale ou générale (fièvre, courbature, grippe, bronchite, angine même légère, embarras gastrique, diarrhée, entérite muco-membraneuse, urétrite, paludisme aigu, tuberculose même atténuée, etc., etc.).

Toutefois, la vaccination pourra être appliquée aux anciens paludéens en prenant la précaution de faire absorber 1 gramme de sulfate de quinine la veille et le jour de chaque inoculation (7 heures avant le début habituel de l'accès).

La vaccination pourra être également appliquée chez les syphilitiques non affaiblis, s'ils ne présentent aucun accident en évolution.

5° Une à deux heures après l'injection, les personnes vaccinées devront absorber, sauf susceptibilité spéciale à l'endroit de ces médicaments, un cachet d'antipyrine d'un gramme, ou d'aspirine de 0,50 centigrammes, associé à une quantité suffisante de bicarbonate de soude.

6° Lorsqu'un individu en cours d'immunisation vient à

contracter une affection intercurrente, même légère, la vaccination doit être suspendue. Elle ne pourra être reprise qu'une ou plusieurs semaines (suivant la gravité de l'affection) après disparition entière des symptômes morbides et de l'affaiblissement qui peut en résulter.

7° L'immunité est conférée à la suite de la quatrième injection. Ne devront être considérés comme *vaccinés* que ceux qui ont reçu la totalité de ces injections.

8° Les inoculations vaccinales ont un effet préventif, mais non curatif. En conséquence, l'incubation de la fièvre typhoïde étant de 15 à 20 jours, et parfois davantage, il peut arriver, en temps d'épidémie ou dans les milieux où existent des cas de cette affection, que les inoculations de typho-vaccin polyvalent soient faites chez des personnes qui ont été déjà contagionnées, et sont en incubation de cette maladie au moment où les inoculations sont pratiquées.

En ce cas, la fièvre typhoïde survient comme si le sujet n'avait pas été vacciné. Les injections déjà reçues n'ont aucun inconvénient et peuvent même conférer au malade un commencement d'immunité qui atténue la durée et la gravité de la fièvre typhoïde.

D'autres fois, l'infection typhoïdique peut se produire au cours même des inoculations, et alors que le sujet n'est évidemment pas encore immunisé.

Dans ce second cas, comme dans le premier, la vaccination ne présente aucun inconvénient. *L'expérience a même montré que la fièvre typhoïde qui survient a, le plus souvent, une évolution bénigne.*

Le sang de tout vacciné agglutine, plus ou moins, le bacille typhique pendant une période de six mois à

un an (1). Ce pouvoir agglutinant peut même être réveillé ou exagéré par une affection aiguë, *quelle qu'en soit la nature*, survenant chez les vaccinés. On ne saurait donc tenir aucun compte de l'épreuve de l'agglutination pour le diagnostic de l'affection dont ils peuvent être éventuellement atteints. *Seule l'hémoculture donne une indication précise.*

Résultats de la vaccination.

Aucun accident spécial n'a été relevé chez les vaccinés. Le vaccin bacillaire donne lieu aux mêmes réactions locales et générales, au même degré de fréquence de la fièvre que le vaccin de Wright-Leishmann ou que le vaccin américain. Ces réactions et cette fièvre sont très supportables et nullement plus intenses que celles que provoque la vaccination jennérienne chez les primovaccinés.

Le vaccin par autolyse est, de beaucoup, le mieux toléré. Les réactions locales et générales qu'il détermine sont réduites à leur minimum; elles sont beaucoup plus rares et plus faibles que celles que provoque le vaccin bacillaire.

Il convient d'entrer dans plus de détails au sujet de ces réactions qui, dans quelques cas, peuvent arriver à un certain degré d'acuité.

A. — RÉACTIONS LOCALES. — Après toute injection apparaît, au point d'inoculation, une sensation de tension

(1) Quel que soit le taux du pouvoir agglutinant, il ne donne, en aucune manière, la mesure de l'immunité du sujet vacciné.

douloureuse, qui débute 3 ou 4 heures après la piqure. Il s'agit surtout d'une sensibilité à la pression, exagérée par les mouvements du bras. Les téguments présentent une rougeur superficielle. Dans la plupart des cas, ces phénomènes rétrocedent en un ou deux jours. Mais, chez certaines personnes, il peut arriver que la zone où a porté l'injection de vaccin soit le siège d'un gonflement œdémateux douloureux, avec traînées de lymphangite et microadénite axillaire. Cet état peut persister plusieurs jours, et disparaît sans laisser de traces.

B. — RÉACTIONS GÉNÉRALES. — Avec MM. Louis et Combe, nous diviserons ces réactions en trois classes :

a) *Réactions faibles* : Céphalée et courbature légères et transitoires. Température : 37°5 à 38°1.

b) *Réactions moyennes* : Céphalée plus accentuée, malaise général, insomnie. Température : de 38° à 39° pendant 24 heures.

c) *Réactions fortes* : Céphalée, anorexie, état saburral, frissons. Température aux environs de 39° pendant 1 à 3 jours.

Ces phénomènes varient suivant le vaccin employé :

	Autolysat polyvalent	Bacillaire polyvalent
1° Réactions nulles ou faibles	90 %	87 %
2° — moyennes	9,70 %	11,60 %
3° — fortes	0,30 %	1,40 %

Ces réactions sont, du reste, souvent fonction de l'état morbide du vacciné (tuberculose, paludisme, fatigue, surmenage, alcoolisme aigu, etc.).

L'efficacité de la vaccination antityphique de H. Vin-

cent est largement démontrée par les statistiques diverses qui ont été publiées depuis 1911.

Tout au début (décembre 1911) Vincent a communiqué à l'Académie de médecine les résultats généraux des vaccinations pratiquées par lui dans les confins algéro-marocains. Ils peuvent être résumés de la manière suivante :

1° <i>Non vaccinés</i>	2° <i>Vaccinés</i>
2.632	154

a) Cas de fièvre typhoïde observés :

1° Chez les *non vaccinés* : 171 cas = 64,97 p. 1000.

2° Chez les *vaccinés* : 0 cas.

b) Cas d'embarras gastrique fébrile observés :

1° Chez les *non vaccinés* : 134 cas = 50,91 pour 1000.

2° Chez les *vaccinés* : 0 cas.

c) Morbidité par fièvre typhoïde et embarras gastrique fébrile réunis :

1° Chez les *non vaccinés* : 305 cas = 115,88 pour 1000.

2° Chez les *vaccinés* : 0 cas.

Ajoutons que la mortalité par fièvre typhoïde a été de 22 décès parmi les troupes européennes non vaccinées, soit 8,35 p. 1000. Les militaires immunisés avec le vaccin de Vincent n'ont eu aucun décès par fièvre typhoïde.

Ces résultats furent tellement encourageants que l'application de la vaccination antityphique fut faite dès lors sur une grande échelle, notamment pour les troupes destinées au Maroc.

Nous jugeons inutile de donner dans le détail les statistiques publiées à diverses époques. Qu'il nous suf-

fise d'attirer l'attention sur ce fait, que tous les soldats vaccinés (ils étaient près de 5.000) furent indemnes de toute affection typhique.

Mais les résultats les plus remarquables ont été obtenus récemment, en 1912, lors de la formidable épidémie d'Avignon, qui n'a pas eu depuis longtemps et qui n'aura peut-être pas son égale dans une grande ville. La démonstration de l'efficacité d'un vaccin ne saurait être fournie d'une façon plus éclatante.

Cette épidémie hydrique a donné lieu à 1.500 cas ou 1.000 cas au moins de fièvre typhoïde, avec 64 décès, ce qui correspondrait pour Paris à près 100.000 cas de fièvre typhoïde, avec 3.657 décès.

Le bilan de l'épidémie militaire — 2.053 hommes présents dans la garnison — est de 155 cas de fièvre typhoïde, avec 21 décès. La proportion respective des cas chez les vaccinés et chez les non vaccinés a été la suivante :

1° *Non vaccinés* : 155 cas, soit 101,4 p. 1.000 hommes, 21 décès, soit 13,75 p. 1.000 hommes.

2° *Vaccinés* : 0 cas, 0 décès.

Aucun des vaccinés, soit avant l'épidémie, soit au cours de celle-ci (au total 1.366 vaccinations) n'a donc contracté la fièvre typhoïde. Par contre, 687 hommes non vaccinés présentèrent 155 cas avec 21 décès.

A l'heure actuelle, le chiffre des personnes vaccinées par le vaccin polyvalent de H. Vincent est de 31.000. Le laboratoire du Val-de-Grâce a expédié depuis le 1^{er} janvier 1912 du vaccin pour 150.000 personnes. Toutes les inoculations ont toujours été parfaitement supportées et *aucun sujet vacciné n'a contracté la fièvre typhoïde.*

« Ce sont des faits ; ils appartiennent désormais à l'histoire de la vaccination antityphique. Tout commentaire en atténuerait la haute portée. » (Louis et Combe) (1).

(1) L'efficacité de la vaccination antityphique s'est manifestée dans des conditions de rigueur et de précision qui réalisent, chez l'homme, celles d'une véritable expérience de laboratoire.

On sait que l'absorption de traces de culture est presque toujours positive et souvent mortelle. Or, cinq personnes vaccinées contre la fièvre typhoïde ont pu accidentellement avaler du bacille typhique. Elles ont entièrement échappé à la fièvre typhoïde. Sur ces cinq personnes, quatre ont été vaccinées vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'ingestion des bacilles virulents. Il résulte de ces constatations « que les inoculations de typho-vaccin ont un pouvoir préventif contre une infection récente même massive. Dans ces cas, les réactions défensives cellulaires et la sécrétion des anticorps ont pu se produire et ont pu neutraliser l'infection avant que celle-ci ait eu le temps de se réaliser. » (H. Vincent, C. R. Acad. Sc., 1912).

Ces faits expérimentaux justifient l'emploi de la vaccination antityphique en temps d'épidémie.

CHAPITRE II

LE VACCIN SENSIBILISÉ DE BESREDKA

Principe de la méthode.

Le vaccin antityphique de Besredka est une émulsion de bacilles d'Eberth vivants et sensibilisés.

Vitalité et sensibilisation du virus-vaccin sont les deux points originaux de la méthode. Par quel enchaînement logique d'hypothèses et d'expériences M. Besredka est-il arrivé à la réalisation définitive de son vaccin, c'est ce que nous allons tenter d'exposer rapidement.

En premier lieu, cet expérimentateur n'a fait que suivre la tradition pastorienne lorsqu'il a pensé que *seuls* des *bacilles vivants* d'Eberth devaient jouer le rôle de vaccin antityphique. Rappelons que les vaccins du choléra des poules, du rouget des porcs, celui du charbon et celui de la rage ne sont pas autre chose qu'une émulsion de microbes vivants de ces différentes mala-

dies. « Le vaccin efficace par excellence, comme le dit Besredka (1), est celui qui dérive du virus actif, qui est atténué par un moyen rationnel, et qui est incapable de se généraliser. ».

« Avec sa merveilleuse intuition, Pasteur a compris dès le début que, pour être efficace, le vaccin doit être vivant, et que sa vitalité ne doit pas souffrir du fait de son atténuation ; aussi s'adresse-t-il à des procédés d'atténuation « rationnels » doux, tels que l'oxydation spontanée s'effectuant lors du vieillissement des cultures ou la dessiccation à l'abri de la lumière. Il est même assez suggestif que le chimiste Pasteur n'ait pas eu recours, pour atténuer le virus, à des procédés chimiques, comme s'il répugnait à ces moyens violents qui défiguraient trop le protoplasma cellulaire. »

D'autre part, l'observation d'un fait qu'il avait étudié en 1900 au cours de recherches sur l'infection typhique, amena Besredka à l'idée de la sensibilisation du vaccin (2).

Le fait auquel nous faisons allusion est le suivant : En mélangeant *plusieurs doses mortelles de bacilles typhiques vivants avec du sérum normal chauffé de lapin ou de bœuf, et en injectant ce mélange dans le péritoine du cobaye, il constata avec la plus grande surprise que ce mélange était très bien supporté par l'animal, les bacilles étaient devenus inoffensifs.*

Dans la suite, injectant non plus des mélanges de

(1) Besredka. — Des virus-vaccins sensibilisés (Biologica, II, 1912, p. 353).

(2) Besredka. — De l'immunisation active contre la peste, le choléra, etc. (Ann. Inst. Past. XVII, 1902, p. 918).

sérum de bœuf et de bacilles typhiques, mais des bacilles typhiques seuls, après qu'ils avaient été en contact avec du sérum de bœuf et séparés de ce dernier par centrifugation, il vit que l'effet était le même : ces bacilles se montraient parfaitement vivants, mais fortement atténués dans leur virulence. Ils conservaient ces propriétés même après des lavages répétés à l'eau physiologique (1).

L'explication de ce fait apparut clairement. « Si le cobaye est capable de supporter, dans les conditions indiquées, des doses considérables de bacilles typhiques, cela est dû à deux facteurs, intéressant tous les deux l'appareil phagocytaire : d'abord, en raison de son pouvoir stimulant, le sérum demande aux leucocytes un surcroît d'activité ; puis, en raison de son pouvoir agglutinant, il met à la portée des phagocytes des bacilles, vivants il est vrai, mais réunis en amas, immobilisés, donc incapable de les fuir. »

Besredka eut alors l'idée de substituer au sérum normal de bœuf ou de lapin le sérum d'animaux immunisés au préalable contre le microbe qu'il voulait transformer en vaccin.

Il est inutile d'insister aujourd'hui sur les propriétés des sérums spécifiques, produits de l'immunisation. Qu'il nous suffise de rappeler, en ce qui concerne le cas particulier du bacille d'Eberth, que le sérum d'un cheval immunisé contre l'infection typhique contient, à côté de l'alexine banale et commune à tous les sérums d'animaux

(1) M. Besredka avait été précédé dans cette voie par MM. Calmette et Salimbéni qui avaient pensé à utiliser le mélange de sérum et de microbes en vue de l'immunisation active.

normaux, une substance particulière, anticorps ou sensibilisatrice, dont l'existence peut se mettre facilement en évidence par la réaction de la fixation du complément (Réaction de Bordet-Gengou).

Si on met en contact pendant quelques heures des bacilles d'Eberth avec un sérum antityphique, dont on a détruit au préalable l'alexine par chauffage à 56°, le microbe fixe électivement la sensibilisatrice à l'exception de tout autre substance contenue dans le sérum (expérience d'Ehrlich et Morgenroth). Les microbes qui happent ainsi la sensibilisatrice ou anticorps ne la lâchent plus. On a beau les retirer du sérum où ils baignent, les laver à l'eau physiologique, ils ne demeurent pas moins imprégnés d'anticorps. « Ces bacilles, qui se sont pour ainsi dire teints de ce qu'il est convenu d'appeler la sensibilisatrice du sérum, constituent le virus-vaccin sensibilisé. »

Injectés à un organisme, de tels bacilles sont dénués, malgré leur vitalité, de toute virulence, et la réaction tant locale que générale qu'ils suscitent est extrêmement bénigne. Ce fait est très vraisemblablement dû à la présence du fixateur ou ambocepteur dont est chargé le bacille. « Qu'il s'agisse de cellules (hématies, spermatozoïdes, etc.) ou de microbes, dès qu'ils sont chargés de la substance fixatrice, ils deviennent presque instantanément la proie des phagocytes, alors que, dans les conditions normales, ces mêmes éléments auraient demandé des heures et des jours pour être complètement phagocytés. »

A l'époque où Besredka a commencé ses recherches (1900) la théorie de la phagocytose, était, de toutes celles mises en avant pour expliquer l'immunité, l'une des plus séduisantes et des plus solidement assises. Depuis les mémorables recherches de Bordet, l'immunité est

apparue de plus en plus comme une fonction humorale. Que l'on accepte ou non les idées de Metchnikoff sur l'origine de l'alexine, c'est un fait aujourd'hui admis de tous sans conteste, qu'en l'absence de tout leucocyte, des microbes teints de sensibilisatrice par contact avec l'anti-sérum correspondant, se dissolvent, se bactériolysent presque immédiatement quand on les met en présence de sérum ou de plasma normal. Dans ces conditions, en effet, l'alexine du sérum normal, par suite de la présence de l'ambocepteur spécifique, peut à son tour venir imprégner ces bacilles et exercer à leur égard son action lytique.

Ainsi, un microbe sensibilisé, dès qu'il se trouve dans un organisme, subit une immédiate destruction, soit parce qu'il sera englobé et digéré par les leucocytes, soit parce qu'il subira l'action bactériologique de l'alexine du sérum.

De vivant qu'il était au moment de l'injection, le bacille dès son introduction dans un organisme perd tout individualité anatomique, partant toute vitalité. Et dès lors ce n'est pas un paradoxe de soutenir que *le bacille vivant sensibilisé est, si l'on ose s'exprimer ainsi, plus certainement tué que le bacille tué par la chaleur ou par l'éther.*

Vaccination antityphique expérimentale.

Ce vaccin, avant de faire ses preuves sur l'homme, les a faites sur les seuls animaux auxquels la transmission expérimentale de la fièvre typhoïde est possible.

Des tentatives très nombreuses ont été faites, on le sait, dans l'intention de provoquer chez les animaux de laboratoire une maladie expérimentale comparable à la

fièvre typhoïde de l'homme. Mais il est de toute évidence que la péritonite typhique, qu'on avait pu provoquer chez le cobaye à la suite d'injection intrapéritonéale de bacille d'Eberth, ne peut en rien être comparée à la dothiènement-térie. Conclure de la vaccination possible du cobaye contre cette infection (vaccination de Chantemesse et Widal) à la possibilité de la vaccination antityphique chez l'homme est d'une hardiesse excessive. Il fallait donc essayer de transmettre à des animaux une fièvre typhoïde typique, et c'est le résultat auquel sont parvenus avec succès MM. Metchnikoff et Besredka dans ces dernières années. De nombreux essais dans les laboratoires avaient été faits pour infecter les singes au moyen du bacille d'Eberth. Mais l'idée avait été abandonnée, les résultats ayant été très peu encourageants (1).

Ces deux expérimentateurs au contraire, en 1911, sont parvenus à des conclusions tout à fait opposées. De leurs expériences, il ressort aujourd'hui nettement qu'il est possible de provoquer expérimentalement la fièvre typhoïde. Les singes anthropoïdes auxquels on administre par la voie buccale du virus typhique contractent presque à coup sûr une fièvre typhoïde tout à fait typique et à peu près comparable, par ses allures cliniques, à celle de l'homme. Les singes inférieurs par contre ne réalisent que rarement cette même infection. Sur 16 expériences exécutées sur des anthropoïdes, 15 chimpanzés et 1 gibbon, Metchnikoff et Besredka n'ont eu qu'un échec, encore était-il partiel. Les 15 autres expé-

(1) Metchnikoff et Besredka. — Recherches expérimentales sur la fièvre typhoïde (Ann. Inst. Past., XXV, 1911, p. 193 et p. 865).

riences ont été positives ; la fièvre typhoïde se manifeste chez ces 15 anthropoïdes et évolue sous une forme plus ou moins typique, dans la plupart des cas bénigne, mais ayant cependant amené la mort dans 3 cas.

En possession de cet animal-réactif, Metchnikoff et Besredka essayèrent immédiatement de rechercher s'il était possible de vacciner contre cette typhoïde. Ils expérimentèrent l'action préventive des divers vaccins anti-typhiques préconisés à cette époque, notamment le vaccin constitué par des bacilles tués par la chaleur (vaccin de Wright) et l'autolysat de bacilles tués par l'éther (vaccin de Vincent). Leurs premiers résultats furent loin d'être encourageants ; ils l'avouèrent eux-mêmes dans les conclusions de leur premier mémoire : « Les méthodes de vaccination par les bacilles tués, macérés, ou sensibilisés, qui sont capables de protéger sûrement le cobaye contre l'infection péritonéale, sont insuffisantes dans la fièvre typhoïde expérimentale. » Tel était le bilan décourageant de cette première série de recherches :

Metchnikoff et Besredka, recherchant la cause de cet échec, ne purent que l'attribuer soit à la trop grande réceptivité des chimpanzés au virus typhique, soit à la trop forte dose de virus ingéré, soit enfin à l'insuffisance des vaccins employés. Or, ni la réceptivité des chimpanzés, ni la dose de virus ne pouvait être sérieusement incriminées, comme le démontrent ces auteurs dans leurs mémoires. Si donc les vaccins ne parvenaient pas à préserver contre cette affection, il fallait admettre de deux choses l'une : ou que le chimpanzé ne se prête point à la vaccination, ou que les vaccins employés ne répondaient pas à leur but. Nous avons dit plus haut que le chimpanzé n'est pas du tout

réfractaire à la vaccination, et force est donc de conclure avec eux que l'échec de la vaccination dans leurs premières expériences était imputable à la qualité des vaccins employés.

Effectivement en 1911, à la suite d'une nouvelle série d'expériences portant sur 11 chimpanzés, Metchnikoff et Besredka sont arrivés à ce résultat primordial, à savoir que *le bacille typhique vivant injecté sous la peau confère au chimpanzé une immunité solide contre la fièvre typhoïde.*

Ce que n'avaient pu faire les morts, les vivants étaient capables de le réaliser.

Malheureusement, l'injection de bacilles typhiques vivants était suivie, dans ces expériences, d'une très forte réaction locale et générale. Ils eurent alors l'idée, comme nous l'avons dit, de sensibiliser le virus. L'expérience ne tarda pas à leur montrer que *le virus typhique vivant sensibilisé est un vaccin antityphique au moins aussi parfait que le bacille vivant*; mais il offre de plus, sur ce dernier, l'avantage de ne présenter aucune réaction générale et particulièrement thermique. Quant à la réaction locale consécutive à cette vaccination, elle fut des plus minimales.

Ayant dans la suite à ingérer une forte dose de virus typhique, les animaux qui avaient reçu du vaccin sensibilisé résistèrent à la première sans présenter la moindre réaction, alors que tous les témoins contractèrent une fièvre typhoïde des mieux caractérisées.

De l'ensemble de ces faits on est amené à conclure que le chimpanzé, animal capable de contracter la fièvre typhoïde par ingestion de bacilles typhiques, peut être préservé de cette infection par la vaccination. *Le vaccin*

constitué par des bacilles vivants, et celui-là seul, lui confère l'immunité certaine. Le bacille vivant mais sensibilisé jouit des mêmes propriétés, mais présente le grand avantage de ne provoquer qu'une réaction locale et générale des plus minimes lorsqu'elle existe

Technique de la préparation du vaccin.

La préparation du vaccin antityphique sensibilisé se fait suivant une technique très simple. Dans le laboratoire de M. Besredka, voici comment on y procède : on prépare des cultures de bacille d'Eberth sur gélose qu'on abandonne à l'étuve pendant 24 heures. Au bout de ce laps de temps, la couche superficielle de gélose est lavée avec une petite quantité de sérum physiologique stérile (1 cc. par tube). A l'émulsion de bacilles ainsi obtenue, on ajoute quelques gouttes de sérum antityphique obtenu par saignée d'un cheval immunisé par des injections successives de bacille d'Eberth. Ce sérum, qui ne jouit d'aucune propriété thérapeutique bien déterminée, est riche en anticorps. Il est donc d'un pouvoir agglutinant extrêmement considérable (agglutination à 1/100.000) et, de plus, comme le démontre l'expérience de la fixation du complément, il contient une sensibilisatrice spécifique pour le bacille d'Eberth. Dès qu'est fait le mélange de sérum et de bacilles, ces derniers s'agglutinent immédiatement et gagnent le fond du tube. On les abandonne pendant 24 heures à l'obscurité et au frais. On centrifuge de manière à séparer du liquide surnageant le culot constitué par les bacilles, qui est alors mis en suspension dans une certaine quantité d'eau stérile. Cette émulsion est répartie en tubes scellés à la lampe.

Tel est ce vaccin qui, gardé à l'obscurité, peut conserver ses propriétés vaccino-gènes pendant plusieurs années (deux, trois ans).

Vaccination antityphique chez l'homme.

Pour l'application à l'homme, le vaccin réalisé par Besredka est préparé dans des conditions telles que 1 cc. renferme 500.000.000 de bacilles.

L'immunisation chez l'homme s'obtient à la suite de DEUX INJECTIONS SEULEMENT, faites à 8 jours d'intervalle, la première de 1 cc., la deuxième de 2 cc. Pour les enfants jusqu'à 10 et 11 ans, les doses employées seront moitié moindres.

La région deltoïdienne ou la région fessière sont les lieux d'élection de la piqûre.

L'immunisation n'est, dans la plus grande majorité des cas, suivie d'aucune réaction générale. Cette affirmation repose sur les 2000 vaccinations pratiquées par Besredka et ses collaborateurs, tant en France qu'en Angleterre. En particulier, sur 55 vaccinations pratiquées à Montpellier (communication du docteur Lisbonne), on a noté une seule fois une température supérieure à 37° dans les quarante-huit heures qui ont suivi les injections (37°4).

Quant à la réaction locale, elle consiste en une sensibilité exagérée à la pression de la région injectée ; elle ne persiste que rarement au delà de trente-six heures. Dans un cas des 55 observations mentionnées ci-dessus, on a noté cependant un peu de lymphangite pendant dix-huit heures.

Résultats de la vaccination.

Comme on le voit, de nombreux avantages plaident en faveur de ce mode de vaccination. La réduction du nombre des injections (2 seulement), l'absence de réaction générale et locale, l'apparition dans le sang des individus vaccinés, non pas d'agglutinines (qui, on le sait aujourd'hui, ne sont tout au plus que le témoin d'une réaction d'infection atténuée) mais de *bactériolysines*, témoin d'un véritable processus d'immunité, sont des arguments d'un grand poids, qui sans doute la feront adopter de préférence à toute autre. M. Calmette, le savant directeur de l'Institut Pasteur actuel, dans une communication écrite, s'est déclaré partisan convaincu de cette méthode.

Les seules objections que l'on pourrait lui adresser sont les suivantes : un sujet à qui l'on a injecté 1.500.000.000 de bacilles d'Eberth ne risque-t-il pas de devenir un porteur de germes ? Cette possibilité, qui a été envisagée par divers bactériologistes et notamment par MM. Chantemesse et Vincent, est une hypothèse purement gratuite, qui ne repose sur aucun fondement expérimental. M. Besredka lui-même s'est donné à cœur de la réduire à néant. Sur ses chimpanzés, il a prélevé de grandes quantités de sang à intervalle plus ou moins régulier à partir du moment de la vaccination, et dans aucun cas il n'a pu y déceler par ensemencement massif

le moindre bacille. Cette simple expérience suffit à faire éloigner l'objection précédente (1).

Enfin, si la vaccination de Besredka n'a pas encore fait

(1) Le principe de la sensibilisation, depuis 1912, a été étendu à d'autres vaccins : virus rabique sensibilisé (A. Marie), vaccin antidyssentérique (Dopter). Calmette et Guérin ont sensibilisé le bacille tuberculeux ; Lévy et Adhi, le pneumocoque ; Marxer, le streptocoque ; Tolla, le bacille de Lœffler ; Cohendy et Bertrand, le staphylocoque, en vue de transformer ces microbes en vaccins.

Dans tous ces cas, on a vu que le vaccin préparé possédait toutes les propriétés qui caractérisent les vaccins sensibilisés en général, c'est-à-dire absence de toxicité, absence de réaction, immunité sûre, rapide, et durable. Quelques-uns de ces vaccins sont entrés dans la pratique courante : le virus antirabique sensibilisé est d'un usage courant à l'Institut Pasteur, surtout dans les cas de morsures graves. Tout récemment, l'arsenal des vaccins sensibilisés s'est enrichi d'un produit nouveau qui offre, en plus de son intérêt théorique, une importance pratique considérable : c'est le virus-vaccin de la clavelée, dont l'initiative appartient à Bridré et Boquet. Ajoutons que depuis le 1^{er} janvier 1913 la clavelisation des moutons d'Algérie destinés à l'exportation (un million et demi environ par an) sera remplacée par la vaccination au moyen du virus sensibilisé.

Cependant la vitalité des microbes, qui semble faire la supériorité de cette méthode, pourrait bien être en même temps un obstacle à la diffusion de cette dernière. M. Besredka ne se dissimule pas les difficultés qu'il aura à vaincre avant que l'on accepte les vaccins-virus vivants dans la pratique. « La peur des microbes, dit-il, qui n'est d'ailleurs que trop justifiée, est si profondément ancrée dans l'esprit du médecin et du public, que nous nous résignons d'avance à ne pas pouvoir la dissiper pendant longtemps peut-être. Mais nous avons la ferme conviction que, le jour où l'on aura acquis la certitude que les virus les plus terribles sont susceptibles d'être domptés et transformés, suivant l'expression de Pasteur, en virus-vaccins de développement restreint, la vaccinothérapie des maladies infectieuses, aussi bien aiguës que chroniques, verra s'ouvrir devant elle un champ d'action des plus féconds. »

ses preuves en temps d'épidémie sur une aussi vaste échelle que la vaccination de Vincent dont nous avons rappelé en temps voulu les remarquables résultats à Avignon et au Maroc, il n'en est pas moins vrai qu'appliquée en plein milieu épidémique (hospice de Bracquerville près Toulouse, 512 vaccinations) elle a supprimé immédiatement dès la première injection le foyer de la maladie (1).

(1) Communication écrite de M. Besredka qui se réserve la publication ultérieure de ces faits.

CHAPITRE III

AUTRES VACCINS ANTITYPHIQUES

Indépendamment des deux procédés auxquels nous avons consacré la majeure partie de ce travail, les vaccins antityphiques décrits ou proposés jusqu'à ce jour sont nombreux et variés. « La multiplication de ces vaccins résulte, sans doute, de ce que l'homme n'a pas, à l'égard des virus vaccinants, l'indifférence ou la résignation des animaux de laboratoire, et de ce que l'on doit demander aux méthodes proposées, à la fois le maximum d'immunisation et le minimum d'inconvénients, ce qu'il n'est pas toujours facile de concilier (1). » La multiplicité de ces modes de préparation, qui se retrouve d'ailleurs pour le vaccin jennérien, ne saurait être invoquée contre le principe du vaccin antityphique. Que l'on s'adresse,

(1) H. Vincent, C. R. de l'Acad. de Méd., 1911, p. 66.

pour le fabriquer, « à des bacilles vivants ou morts, à des cultures sur gélose ou en bouillon, à des extraits, à des autolysats, etc., *c'est toujours le bacille typhique qui est en cause*, et lui seul qui sert à la préparation de l'antigène. Le principe fondamental du vaccin demeure donc identique à lui-même (1) ».

Mais ses applications sont nombreuses, et il y a lieu d'établir un classement des divers vaccins, suivant leur mode de préparation :

1° Vaccins constitués par des bacilles *vivants*.

2° Vaccins constitués par des *bacilles tués ou atténués par la chaleur*.

3° Vaccins constitués par des *bacilles tués par des substances antiseptiques* (volatiles ou fixes).

4° Vaccins constitués par des *extraits de bacilles* (vivants ou morts).

5° Vaccins *divers*.

1° VACCINS CONSTITUÉS PAR DES BACILLES VIVANTS. — Castellani a injecté le premier à 310 personnes des cultures en bouillon de bacille typhique vivant atténué par un séjour d'une heure dans un bain-marie à 50 degrés.

C'est en se basant sur un principe analogue (atténuation de bacilles vivants, non plus par la chaleur, mais par *sensibilisation*) que Besredka a établi le procédé de vaccination antityphique auquel nous consacrons une étude particulière.

2° VACCINS CONSTITUÉS PAR DES BACILLES MORTS, TUÉS OU ATTÉNUÉS PAR LA CHALEUR. — a) *Vaccin de Wright et*

(1) H. Vincent, *Presse Médicale* (n° 95, 29 novembre 1911).

dérivés. — Wright utilisait au début une culture de bacille typhique en bouillon peptoné, rigoureusement neutre, faite à 37 degrés et ancienne de dix ou douze jours. La culture était chauffée à 60 degrés et additionnée de lysol à froid dans la proportion de 0,05 p. 100.

Leishmann, Semple, Harrison, tout en conservant le principe de la méthode, lui ont apporté certaines modifications. Ils utilisent des cultures en bouillon âgées de quarante-huit heures, chauffées à 53 degrés pendant une heure, et additionnées de lysol (0,4 p. 100). Ce vaccin renferme 1.000 millions de bacilles par centimètre cube. La vaccination complète comporte trois injections espacées de huit, dix ou douze jours aux doses suivantes : un demi-centimètre cube, un centimètre cube, un centimètre cube et demi.

Chantemesse, qui avait signalé, au Congrès de Madrid de 1898, que la toxine typhoïde soluble ne subissait pas de diminution dans son pouvoir lorsqu'on la chauffait une demi-heure à 58°, se sert d'une culture sur gélose de dix-huit ou de vingt-quatre heures que l'on émulsionne dans du sérum physiologique, de façon à ce que chaque centimètre cube renferme un milliard de bacilles que l'on numère exactement. Cette émulsion, distribuée à la dose de 10 centimètres cubes dans des tubes scellés à la lampe, est stérilisée à 57° pendant quarante-cinq minutes ; puis on ajoute 2,5 p. 1.000 de crésol. On fait quatre injections sous-cutanées à des intervalles de sept à quatorze jours, la première d'un quart de centimètre cube, la seconde d'un demi, la troisième de trois quarts, la quatrième d'un centimètre cube. Chaque injection contient deux fois plus de bacilles que l'injection précédente, le nombre total de bacilles

injectés étant de 2 milliards et demi. L'injection est faite dans la région deltoïdienne et provoque des réactions très modérées.

b) *Vaccin de Pfeiffer et Kolle, et dérivés.* — Ces auteurs emploient une culture de bacilles typhiques sur gélose, âgée de dix-huit heures, émulsionnée dans de l'eau physiologique (2 milligrammes de culture pour 1 centimètre cube de liquide) chauffée à 60 degrés pendant une ou deux heures et additionnée de 3 p. 100 d'acide phénique. Le vaccin est réparti en flacons et de nouveau chauffé à 60 degrés pendant une demi-heure. Trois doses sont injectées successivement à trois jours d'intervalle. Les doses employées au début (1, 2, 3 à 4 centimètres cubes) ont été réduites en 1905, à la suite de réactions violentes, à 0 cc. 3, 0 cc. 8 et 1 centimètre cube.

Russell, en Amérique, utilise des émulsions de bacilles en eau physiologique stérilisées par la chaleur (+ 56 degrés) et additionnées de tricrésol. Un vaccin semblable a été appliqué en France par Chantemesse.

3° VACCINS CONSTITUÉS PAR DES BACILLES TUÉS PAR DES SUBSTANCES ANTISEPTIQUES. — Semple et Matson avaient inoculé, à l'animal seulement, des cultures stérilisées par l'acide phénique, *antiseptique fixe*, restant à demeure dans le vaccin qu'il altère à la longue. Mais cette expérience fondamentale n'a donné lieu qu'à une application pratique et perfectionnée, celle de H. Vincent; nous l'avons rapportée précédemment.

4° VACCINS CONSTITUÉS PAR DES EXTRAITS BACILLAIRES. —

a) *Extraits de bacilles morts.* — Wassermann filtre une

émulsion de bacilles dans l'eau physiologique chauffée vingt-quatre heures à 60 degrés et macérée pendant cinq jours à 37 degrés. Le filtrat est desséché dans le vide ; le produit ainsi obtenu est réduit en poudre et dilué dans l'eau physiologique légèrement phéniquée.

Shiga et Neisser utilisent des cultures sur gélose diluées, chauffées une heure à 60 degrés et macérées deux à trois jours à 37 degrés. La macération est ensuite filtrée, et le liquide filtré additionné d'acide phénique (0,8 p. 100) peut servir de vaccin.

Brieger et Meyer rejettent le premier extrait aqueux de bacilles typhiques et n'utilisent que le second.

b) *Extraits de bacilles vivants.* — Conradi, Massenge et Mayer font une macération dans l'eau physiologique, à la température ordinaire, pendant trois jours, et filtrent sur bougie.

Mac Fadyen et Rowland pulvérisent des cultures typhiques congelées au moyen de l'air liquide, et filtrent ensuite.

Déjà, en 1888, Chantemesse et Widal se servaient d'une culture dans du bouillon vieille de sept jours et chauffée, contenant par conséquent ce qu'on nomme aujourd'hui des autolysats.

Et c'est sur le principe des extraits de bacilles vivants que H. Vincent a basé son deuxième procédé d'obtention du vaccin antityphique (*autolysat polyvalent*, 1910).

5° VACCINS DIVERS. — J. Lévy, Triglia et Mazzuoli ont tenté une méthode mixte : immunisation active par des bacilles morts et immunisation passive par un sérum antityphique.

Friedberger et Möreschi triturent dans un mortier des cultures sur agar desséchées. Il chauffent ensuite la pou-

dre ainsi obtenue à 120 degrés et la diluent dans l'eau physiologique.

D'autres procédés ont encore été décrits par Bassenge et Rimpau, Lévy et Blumenthal (émulsions bactériennes en solutions sucrées), Maurice Renaud (émulsion de bacilles exposés à l'action des rayons ultraviolets, vaccin irradié), Courmont et Rochaix (lavement de cultures en bouillon, stérilisées par la chaleur et additionnées de laudanum).

On a enfin proposé les vaccins suivants : extraits glycéринés de bacilles, extraits obtenus après action du carbonate de sodium, du sulfate d'ammonium, etc. Ces vaccins n'ont pas été appliqués à l'homme.

APPENDICE

VACCINOTHÉRAPIE ANTITYPHIQUE

MM. Ardin-Delteil, Léopold Nègre et Maurice Raynaud (1) ont entrepris à Alger, depuis plus d'un an, l'étude du traitement de l'infection éberthienne par les vaccins antityphiques et, en particulier, par le vaccin sensibilisé de Besredka. Leurs recherches portaient, en décembre 1912, sur trente-sept observations. C'est un chiffre encore trop restreint pour pouvoir émettre sur cette méthode un jugement définitif; pourtant, les résultats obtenus par eux nous paraissent assez nets pour que nous croyions utile de les faire connaître.

Après confirmation du diagnostic par la séro-réaction de Widal, et au besoin par l'hémoculture, les typhoïsants reçurent des injections, toujours parfaitement supportées, de vaccin sensibilisé (primitivement, deux injections de 1 cc. et 2 cc. à 7 ou 8 jours d'intervalle; puis, le plus souvent, quatre injections à 3 jours d'intervalle l'une de l'autre, de 1 cc., 2 cc. et 3 cc.). Les réactions locales observées furent toujours plus accentuées que celles qui suivent les injections prophylactiques.

Le tableau suivant rend un compte exact des résultats cliniques de cette technique :

(1) Ardin-Delteil, L. Nègre et Maurice Raynaud. — Sur la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde (Comptes rendus de l'Académie des sciences, 2 décembre 1912, t. CLV, p. 1174).

	Non vaccinés	Vaccinés
Nombre de cas	179	37
Décès.....	8,38 p. 100	0
Guérisons.....	91,62 —	100 p. 100
Rechutes.....	9,75 —	5,4 —
Moyenne des jours de maladie	32,7 jours	26,6 jours
Traités du 1 ^{er} au 5 ^e jour....	19 jours	
Traités du 5 ^e au 10 ^e jour...	23,4 jours	

Il ressort de ce tableau que :

1° La vaccinothérapie semble bien diminuer la gravité de la maladie ; sur 37 cas, aucun décès n'a été enregistré tandis que les non vaccinés fournissent une proportion de 8,38 p. 100 ;

2° Elle diminue le nombre des rechutes : 5,4 p. 100 au lieu de 9,75 p. 100 ;

3° Elle paraît abrégier la durée de la maladie, et cela d'autant plus que le traitement est institué plus près du début de l'infection.

Le vaccin sensibilisé provoque de bonne heure une amélioration notable de l'état général.

Le pouvoir bactériolytique s'est montré, chez tous les sujets traités, extrêmement intense.

MM. Ardin-Delteil, L. Nègre et Maurice Raynaud concluent que la vaccinothérapie pratiquée avec le vaccin sensibilisé exerce une action favorable sur l'évolution de la maladie ; il en diminue la gravité, en raccourcit l'évolution, et cette action est d'autant plus marquée que les inoculations de bacilles sensibilisés sont effectuées plus près du début de la maladie.

DEUXIÈME PARTIE

SÉROTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Tout comme les vaccins, les sérums antityphiques ont été proposés en nombre considérable. Leur étude a fourni d'amples matériaux à maints travaux spéciaux, et plusieurs thèses ont déjà traité ce sujet. Nous tenons à signaler tout particulièrement la remarquable thèse inaugurale publiée en juin 1900 par notre Maître le professeur agrégé Lagriffoul.

Devant l'impossibilité où nous sommes de consacrer un chapitre à chacun de ces sérums, nous nous bornerons à les mentionner, et nous étudierons seuls en détail celui de Chantemesse, et celui de Rodet et Lagriffoul qui emprunte une importance spéciale à son origine montpelliéraine.

Les sérums qui font l'objet de ce chapitre sont essentiellement des sérums curatifs ; nous aurons peu de chose à dire de la sérothérapie préventive de la dothiéntérie.

I. — SÉRUMS ANTITYPHIQUES CURATIFS

A. — *Sérum Chantemesse* (1)

« Ce sérum provient de chevaux immunisés pendant longtemps. Dans les premières années, les animaux étaient inoculés de *toxine typhoïde soluble* ; actuellement, on pratique tantôt des injections sous-cutanées de la même toxine, tantôt des injections intraveineuses de bacilles virulents. La toxine typhoïde soluble s'obtient en cultivant des bacilles typhiques très virulents sur un milieu spécial (mélange de sang humain défibriné, de bouillon de rate et de moelle osseuse) réparti en flacons largement aérés. Il se fait un voile à la surface, en même temps que dans la profondeur s'élabore une toxine, dont les propriétés essentielles (toxicité et résistance à la chaleur) sont celles de l'endotoxine. Après une semaine, la culture est chauffée à 55°, centrifugée et décantée : le liquide décanté renferme la toxine.

» C'est vingt jours environ après la dernière inoculation que le sérum de cheval immunisé présente son maximum de pouvoir préventif. L'activité de ce sérum

(1) Consulter pour le sérum Chantemesse : Chantemesse, *Presse médicale*, 1902 et 1904 ; *Revue générale des sciences*, 1907 ; Balthazard, thèse de Paris, 1902-1903 ; Josias, *Bull. Académie de médecine*, 1906 ; Brunon, *Normandie médicale*, 1907.

varie beaucoup suivant que l'animal est en voie d'immunisation depuis un temps plus ou moins long : on inoculait 5 et 15 centimètres cubes il y a quelques années ; à l'heure actuelle, on injecte au malade quelques gouttes, seulement, quantité suffisante pour provoquer des réactions nettement caractérisées :

» Suivant Balthazard, le sérum antityphique Chantemesse n'est pas bactéricide *in vitro*, mais la culture développée dans le sérum se montre avirulente. Chez l'animal (lapin ou cobaye), le sérum est nettement préventif, à la fois contre l'injection de microbes et contre l'injection de toxine. Quand l'animal a été traité préventivement, l'injection de toxine amène tout d'abord une destruction leucocytaire, mais celle-ci est rapidement suivie d'une hyperleucocytose, surtout polynucléaire. Chez l'homme atteint de fièvre typhoïde, l'injection de sérum fait apparaître en vingt-quatre heures une leucocytose marquée, le chiffre des globules blancs passant de 3.800 à 4.900, de 5.100 à 18.000, etc. (Balthazard). Expérimentalement, les animaux qui ont reçu le sérum et la toxine présentent une énorme hypertrophie du tissu lymphoïde (rate) et myéloïde.

» Chantemesse et Mihit ont fait voir que l'injection de sérum exerce une action très marquée sur les phénomènes d'opsonisation. Dans les formes bénignes de fièvre typhoïde, l'index opsonique, déjà élevé avant tout traitement, augmente encore un peu après l'injection, pour se maintenir élevé même pendant la convalescence, si cette dernière est franche. Dans les formes graves, l'index est faible avant l'injection ; après le sérum, il montre pendant 3 ou 4 jours une élévation rapide et intense ; puis il baisse, tout en restant assez élevé, bien

supérieur à ce qu'il était avant le traitement, pour se relever encore au moment où s'annonce la guérison.

» Cliniquement, l'injection du sérum, faite sous la peau, amène des modifications diverses dans l'état du malade. Pendant une première phase, dite *de réaction*, la température est élevée, parfois même monte passagèrement plus haut qu'elle n'était avant l'injection; cette phase dure un temps variable, de quelques heures à cinq ou six jours. Puis la fièvre diminue progressivement et généralement assez vite. Les modifications de l'état général marchent de pair; l'une des plus frappantes est le changement de la vaso-motricité; on voit rarement, chez les malades traités, la cyanose des extrémités et la stupeur du visage; au contraire, les extrémités deviennent chaudes et roses, la stupeur s'atténue ou disparaît. En même temps la pression sanguine augmente, le pouls suit les modifications de la température; la polyurie apparaît quelques jours après l'injection, la quantité d'urine atteignant parfois 4 à 5 litres. Phénomène non moins important, l'hypertrophie splénique est un phénomène constant, apparaissant 36 heures à trois jours après l'injection.

» Le sérum agit également très vite sur les complications spécifiques locales (ostéite, orchite, etc.); injecté en plein foyer d'inflammation, il en provoque rapidement la résolution.

» Comme résultats d'ensemble, Chantemesse indique 43 décès sur 1.000 malades, soit 4,3 p. 100, alors que la mortalité à la même époque dans les hôpitaux de Paris était de 17 p. 100. Brunon, Josias ont confirmé les bons effets du sérum dans la fièvre typhoïde des enfants. Il est intéressant de souligner que nul décès n'est survenu chez les malades traités avant le sep-

tième jour, ce qui indique la nécessité d'intervenir le plus tôt possible. L'application de la méthode ne dispense d'ailleurs pas de continuer le traitement habituel (bains froids surtout).

» La sérothérapie antityphique est incontestablement une très bonne méthode thérapeutique ; les chiffres qui viennent d'être cités parlent suffisamment d'eux-mêmes pour qu'il soit inutile d'insister davantage. » (Gilbert et Carnot).

B. — *Sérum Rodet et Lagriffoul*

Méthode de préparation du sérum.

MM. Rodet et Lagriffoul, avant que d'étudier plus spécialement une méthode d'immunisation, ont tenu à se rendre compte par eux-mêmes des résultats fournis par les méthodes les plus diverses, de façon à faire porter ensuite leur étude et à concentrer leurs efforts plus spécialement sur la méthode qui leur aurait fourni les meilleurs résultats.

A cet effet, ces auteurs ont essayé les modes d'immunisation les plus variés :

- 1° Immunisation par cultures chauffées ;
- 2° Immunisation par cultures filtrées ;
- 3° Immunisation par extraits glycerinés de corps bacillaires ;
- 4° Immunisation par les cultures vivantes.

Ces diverses matières d'immunisation, ils les ont administrées par des voies d'introduction également variées :

Voie sous-cutanée ;

Voie intra-péritonéale ;

Voie intra-veineuse.

C'est toujours à l'immunisation par injection intra-veineuse de cultures complètes et vivantes qu'ils ont donné la préférence.

Et trois faits ressortaient surtout avec netteté de la série de ces premières recherches :

1° Supériorité de l'immunisation par cultures filtrées et surtout par injections intra-veineuses de cultures complètes et vivantes ;

2° Nécessité d'éprouver les sérums, non pas seulement à l'égard de l'infection intra-péritonéale, mais surtout à l'égard de l'infection intra-veineuse ;

3° Existence dans le sérum d'une propriété favorisante.

L'immunisation par voie intraveineuse, qui est, avons-nous dit, la méthode de choix, mérite cependant une attention toute particulière, car les animaux d'expérimentation, le cheval en particulier, sont extrêmement sensibles à ces injections. Si le traitement n'est pas très modéré, on observe des troubles physiologiques variés : ascensions thermiques, destruction globulaire, inappétence et apathie qui peuvent aboutir à un véritable état cachectique. Même en procédant graduellement, on ne met pas le sujet complètement à l'abri de certains effets toxiques ; de plus, on n'arrive jamais à lui faire supporter des doses vraiment fortes de bacilles vivants introduits dans la circulation. Bien mieux, les chevaux deviennent à la longue moins tolérants envers les mêmes doses déjà acceptées. Et, si l'organisme acquiert assez vite une immunité relative envers certains principes toxiques, il ne paraît pas du

tout s'immuniser à l'égard d'autres éléments toxiques. Ces faits sont importants à connaître.

Propriétés et mode d'action du sérum.

On peut se demander maintenant quelles sont les propriétés du sérum de Rodet et Lagriffoul, et par quel mécanisme ces propriétés sont mises en œuvre dans l'intérieur de l'organisme inoculé.

Des recherches de ces auteurs, il résulte que « le sérum antityphique, considéré dans son action *in vivo* à l'égard de l'infection typhique expérimentale, peut présenter au moins trois propriétés distinctes : le pouvoir préventif à l'égard de l'infection péritonéale éberthienne (pouvoir + P), le pouvoir préventif contre la septicémie éberthienne (pouvoir + S), et un pouvoir contraire ou favorisant à l'égard de ce dernier mode de l'infection expérimentale (pouvoir — S) (1). »

En dehors de ces trois propriétés fondamentales, on peut reconnaître au sérum antityphique : un pouvoir agglutinatif (et précipitant) ; un pouvoir bactéricide, d'ailleurs médiocre ; enfin, un pouvoir antibactéricide ou antialexique.

a) Pouvoir + P. — Dans la péritonite typhique, le bacille d'Eberth agit surtout par multiplication rapide, par pullulation microbienne. Le sérum sera donc pré-

(1) Rodet et Lagriffoul. — Sérums antityphiques, leurs propriétés multiples à l'égard de l'infection expérimentale. Société de biologie, 29 juillet 1905.

ventif contre l'infection péritonéale, s'il s'oppose à cette pullulation bacillaire. Cette propriété du sérum, ou pouvoir + P, n'est aucunement assimilable à un effet bactéricide, comme c'est l'idée la plus répandue.

En effet, *in vivo*, la réaction phagocytaire est intense, comme on le constate facilement à l'autopsie, et prédomine de beaucoup sur la dissolution extra-cellulaire. Cette activité phagocytaire peut être due :

1° Soit à une substance particulière du sérum qui stimule les phagocytes (stimuline);

2° Soit à une imprégnation des bacilles par l'ambocepteur ou sensibilisatrice, qui faciliterait l'action ultérieure des phagocytes.

D'autre part, *in vitro*, la recherche de l'action bactéricide (par la méthode de la numération des colonies sur plaques) ne fait jamais constater qu'un résultat très médiocre, même pour les sérums très préventifs à l'égard de la péritonite expérimentale. Un sérum peut donc posséder à un haut degré le pouvoir préventif ou anti-infectieux à l'égard de la péritonite typhique expérimentale, tout en n'étant pas ou n'étant que très médiocrement bactéricide *in vitro*.

Il semble donc que l'on doive conclure à l'indépendance de la propriété bactéricide et des propriétés anti-infectieuses; et substituer le terme de « sérums anti-infectieux » à l'expression défectueuse de « sérums bactéricides », — par opposition aux sérums antitoxiques. Le mode d'action de ceux-ci consiste à s'opposer à l'infection par les bacilles vivants.

b) Pouvoir + S. — Dans les cas d'infection intra-veineuse, il ne s'agit plus de pullulation microbienne, mais de destruction de bacilles injectés et d'intoxication

ultérieure par les endotoxines ainsi mises en liberté. La mort ne survient pas ici par infection proprement dite, mais bien par intoxication.

Donc, lorsqu'un sérum agit dans le cas de septicémie expérimentale, c'est en vertu d'un pouvoir antitoxique. En d'autres termes, le pouvoir $+S$ n'est autre que le pouvoir antitoxique.

c) Pouvoir $-S$. — Les causes du pouvoir $-S$ sont beaucoup plus difficiles à déterminer que celles qui donnent naissance aux pouvoirs $+P$ et $+S$.

Rodet et Lagriffoul (1) émettent cependant cette opinion: la propriété favorisante, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, pourrait s'expliquer par la présence d'une substance d'origine cellulaire organique reconnaissant pour cause les phénomènes d'ordre toxique qui peuvent se produire au cours de l'immunisation; le pouvoir $-S$ se confondrait ainsi avec le pouvoir antibactéricide ou antialexique du sérum.

Résultats cliniques.

En 1910 déjà, Rodet et Lagriffoul pouvaient commencer à parler des résultats cliniques. Ils avaient pu essayer leur sérum dans les hôpitaux de Montpellier, Lyon et Marseille. Plusieurs praticiens leur avaient demandé d'utiliser leur sérum dans leur clientèle privée, non seulement des praticiens français, mais encore des praticiens étrangers. Et c'était une preuve que ce sérum commençait à être connu à l'extérieur.

Cette méthode clinique s'étendant de plus en plus, Rodet et Lagriffoul ont pu publier tout dernière-

(1) Rodet et Lagriffoul. — Académie des Sciences, 14 mars 1910.

ment une étude raisonnée de ses résultats thérapeutiques (1). Leur statistique comprend environ 170 malades, dont quelques cas de la pratique privée, et la plupart traités dans les hôpitaux de Montpellier, Lyon, Marseille et Alger. Mais il y a lieu tout d'abord d'établir deux catégories : *Traitement précoce, traitement tardif*. En effet, le sérum, appliqué lors des premiers essais, sans distinction du stade de la maladie, fut bientôt réservé avec succès aux cas peu avancés. La communication de Rodet et Lagriffoul nous entretient seulement du *traitement précoce*, ou traitement sérique, commencé au plus tard au 10^e ou 11^e jour de la période fébrile. La *Presse Médicale* a publié, il y a deux ans, une statistique de 65 cas ; aujourd'hui le nombre des cas de traitement précoce s'élève à 131. Le sérum a toujours été donné en injections sous-cutanées. La plupart des malades ont été en même temps baignés ; quelques-uns, traités exclusivement par le sérum, ont tous présenté une évolution bénigne.

A la suite d'une première injection de sérum, se dessine déjà une amélioration. La température commence à fléchir légèrement après un certain délai (36 à 48 heures). En même temps, les autres symptômes s'amendent, et le malade accuse un bien-être relatif. Puis la défervescence s'accroît, plus ou moins rapide, et suivant des types divers, pour aboutir à l'apyrexie finale.

Mais ce qui caractérise la fièvre typhoïde traitée par le sérum, c'est le fait que le début de la période des oscillations descendantes suit de près l'administration

(1) Rodet et Lagriffoul. — La sérothérapie de la fièvre typhoïde (Société médicale des Hôpitaux, 27 décembre 1912).

du remède spécifique; et c'est, sur un ensemble de cas, la proportion exceptionnellement élevée des formes courtes. Sur l'ensemble des 131 malades de cette statistique, la proportion des cas où le début du fléchissement de la courbe thermique a été précoce, suivant de près l'administration du sérum, s'élève à 72 p. 100; à 62,5 p. 100, si l'on considère seulement les cas où la défervescence a été rapide, au moins dans une première phase.

Bien entendu, l'évolution varie suivant la forme initiale des cas. Mais Rodet et Lagriffoul « estiment que le sérum est susceptible de transformer les formes graves en formes moyennes, les moyennes en légères, et de faire avorter les infections légères; de telle sorte que le malade descend, pour ainsi dire, d'un degré l'échelle de gravité ».

Quelles sont donc les conditions requises pour l'efficacité du sérum ?

La première est qu'il s'agisse vraiment d'une fièvre typhoïde, dont l'hémoculture ou tout au moins le séro-diagnostic affirme la nature éberthienne. Il faut que l'infection typhoïde soit pure de toute infection antécédente ou surajoutée. « Dans une certaine mesure, le sérum constitue pour le diagnostic une pierre de touche. »

Une autre condition essentielle est relative à la qualité du sérum. En comparant ensemble des groupes de malades, on voit très nettement que certains échantillons de sérum ont procuré des résultats thérapeutiques meilleurs que d'autres, et il paraît certain que les résultats thérapeutiques seraient meilleurs si tous les malades avaient été traités par du sérum d'égale valeur. Il est, en effet, difficile de faire produire aux

chevaux un sérum de valeur constante. C'est une des grosses difficultés de la préparation du sérum antityphique, que les progrès constants de la technique sont en voie de diminuer de plus en plus.

La communication de Rodet et Lagriffoul se termine ainsi, et nous nous en voudrions de modifier en quoi que ce soit la portée de leurs conclusions :

« En résumé, nous estimons que l'emploi du sérum spécifique peut rendre de grands services dans le traitement de la fièvre typhoïde ; il fait plus que la meilleure balnéation, il abrège dans nombre de cas la maladie. Si la « vaccination antityphique » mérite toute l'attention qu'on lui accorde en ce moment, la « sérothérapie de la fièvre typhoïde » ne lui cède en rien en importance, et nous avons à cœur de concourir à la faire entrer dans la pratique courante. »

C. — *Autres sérums antityphiques*

Les tentatives de sérothérapie sont nombreuses. Seulement, la plupart d'entre elles n'ont guère fait jusqu'à présent leurs preuves chez l'homme, au moins dans une mesure suffisante ; quelques procédés sont encore purement expérimentaux. Seule la méthode de Chantemesse a jusqu'ici été largement appliquée à la clinique humaine ; nous l'avons déjà traitée.

« On a supposé que le sérum de typhiques guéris de leur fièvre typhoïde devait présenter des propriétés curatives vis-à-vis de la maladie en évolution ; mais le traitement par l'injection du sérum de typhiques guéris n'

donné que des résultats très aléatoires dans les mains de Hammerschlag, de Von Jacksch, de Pollack, de Jez ; et les quelques succès obtenus par Weisserbecker, Walker, etc., sont trop peu nombreux pour entraîner la conviction. D'ailleurs, fût-elle bonne, une pareille sérothérapie ne pourrait avoir qu'un emploi fort limité.

» La plupart des procédés sont basés sur l'emploi de substances provenant d'animaux immunisés. Klempérier et Lévy ont utilisé, sans grand succès, le lait de chèvres vaccinées. Beumer et Peiper tentèrent l'injection des sérums d'animaux immunisés contre les cultures vivantes ; les résultats cliniques, d'après Börger, furent douteux. Spirig, du Mesnil de Rochemont ont inoculé à leurs malades 10 à 40 cc. de sérum de cheval immunisé (sérum Tavel) : l'état général devient meilleur, la température baisse, mais la maladie est tout aussi longue, et du Mesnil conclut que ce sérum n'est pas curatif ; chez le lapin, suivant Walker, le sérum Tavel serait préventif, et, à forte dose, curatif.

» Ces diverses tentatives n'avaient obtenu qu'un succès bien relatif. Cherchant les causes de l'échec des sérums, Wassermann pensa qu'il y avait chez le typhique défaut d'alexine (ou complément), que par suite il fallait ajouter du sérum frais (sérum de bœuf récemment recueilli) ; seulement les doses nécessaires seraient trop élevées (Marx), ce qui ne serait pas sans danger, et il ne semble pas que la méthode ait été appliquée. D'ailleurs, suivant Elisker et Keutzler, le sérum des malades typhiques renferme une substance, encore mal définie, qui s'oppose à l'action bactéricide du sérum neuf ; de telle sorte que ce dernier n'aurait aucune chance d'agir. Il est même heureux qu'il en soit ainsi, s'il faut en croire les suggestions de Pfeiffer et Kolle ; ces auteurs estiment en effet

que les sérums peuvent être dangereux chez les typhiques, en vertu de leur pouvoir bactéricide, qui détruit les bacilles, et, par suite, met en liberté des toxines ; la conséquence en est évidemment une intoxication, de même ordre que l'intoxication spécifique préalable de l'organisme, et d'autant plus dangereuse qu'elle est plus intense.

» Les remarques de Pfeiffer et Kolle, en fournissant une explication plausible des mécomptes antérieurs, suggéreraient en même l'idée de s'adresser dans l'avenir, non plus à des sérums bactéricides, mais uniquement à des sérums antitoxiques. Il fallait dès lors chercher tout d'abord à produire la toxine typhique *in vitro*, but que s'étaient déjà proposé divers observateurs (Chantemesse et Widal, etc.) et qui fut de nouveau atteint dans la suite par des procédés fort divers (Shaw, Rodet et Lagriffoul, Vincent, M. et Mme Werner, etc.) ; cette toxine typhique, inoculée à l'animal, doit créer chez ce dernier l'apparition de substances antitoxiques.

» Dans cet ordre d'idées, on peut citer les essais suivants. Shaw prépare la toxine en abandonnant pendant trois semaines à l'étuve une culture de bacille typhique sur le sang, et filtrant ensuite le liquide : en inoculant le filtrat aux animaux, on obtiendrait un sérum antitoxique au moins dans les expériences de laboratoire. Le sérum de Mac Fadyen, obtenu en injectant à la chèvre le produit d'expression de bacilles broyés dans l'air liquide, neutraliserait 10 doses mortelles (pour la souris) de toxine à la dose de 1/50^e de centimètre cube. C'est encore par inoculations de toxine que sont fabriqués les sérums de Fr. Meyer et P. Bergell, de Kraus et Stenitzer, de Aronson : ces divers sérums seraient plus ou moins actifs chez l'animal. Celui de Meyer et Bergell a été appli-

qué deux fois chez l'homme avec succès, dans 2 cas de fièvre typhoïde grave.

» Jez cherche à obtenir un « sérum » antitoxique d'une façon différente. Constatant que, chez l'homme, les organes hématopoïétiques sont particulièrement atteints dans la fièvre typhoïde, il suppose que ces organes doivent être le siège de processus antitoxiques. Partant de cette idée, il prélève chez des animaux fortement immunisés les organes hématopoïétiques (rate, thymus, etc.), les broie avec un mélange d'alcool, d'eau et de sel marin, abandonne vingt-quatre heures à l'étuve, et filtre; c'est ce filtrat qui constitue le « sérum ». Par injection, chez les typhiques, le sérum Jez provoquerait un abaissement rapide de la température, avec amélioration parallèle de l'état général. Divers auteurs, Einhorn, Esslinger, Casardi, etc., confirment les bons résultats de la méthode; du Mesnil de Rochemont, Walker la prônent beaucoup moins, et Pometta n'en a obtenu aucun effet. Suiyant Markl, d'ailleurs, le produit de Jez serait moins actif que le sérum obtenu chez les mêmes animaux.

» Les procédés précédents visaient à être antitoxiques, c'est-à-dire à combattre les poisons solubles du bacille d'Eberth. Des recherches plus récentes, celles de Besredka en particulier (et aussi, bien qu'elles aient été autrement interprétées, celles de Bail, etc., sur les aggressines) ont montré que le corps bacillaire lui-même renferme des toxines adhérentes, des endotoxines, très actives; il n'est pas téméraire de penser que ces endotoxines doivent jouer un rôle dans le processus normal de la maladie humaine. Dans le but d'obtenir un sérum antitoxique, Besredka a mis en œuvre l'inoculation à l'animal de cultures de bacilles, d'abord tuées, puis vivantes. Par ce procédé — en quelque sorte inverse de

ceux de Shaw, etc. — on obtient un sérum qui neutralise 10 à 20 doses mortelles d'endotoxine liquide, et qui se montre préventif contre l'injection d'endotoxine. » (Gilbert et Carnot).

II. — SÉRUMS ANTITYPHIQUES PRÉVENTIFS

L'immunisation passive est de courte durée: puisque l'organisme ne réagit pas par lui-même, elle ne dure que le temps où celui-ci reste sous l'influence du sérum inoculé. Et c'est, à priori, un grave inconvénient de la méthode.

« L'immunisation passive (injection de sérum antityphique) a été peu étudiée. Suivant Paladino-Blandini, l'injection de sérum Tavel protège le cobaye contre l'infection expérimentale pendant trois semaines seulement, résultat qui concorde avec les faits connus pour les autres sérums préventifs. Pratiquement, l'injection ne serait donc valable chez l'homme qu'en temps d'épidémie et à la condition d'être répétée. »

CONCLUSIONS

I. — La VACCINATION ANTITYPHIQUE, dont la base expérimentale a été posée par Chantemesse et Widal en 1887, est, à l'heure actuelle, définitivement entrée dans le domaine de la réalisation pratique.

II. — Les vaccins de Vincent (autolysat éthéré ou corps bacillaires stérilisés à l'éther), de Besredka (bacilles vivants sensibilisés), de Chantemesse (bacilles chauffés à 57°), expérimentés dans ces dernières années, présentent, sur les vaccins antérieurement préconisés, des avantages réels d'innocuité et d'efficacité.

III. — La vaccination par la méthode de Vincent, appliquée à plus de trente mille personnes, a assuré l'immunité absolue à tous les vaccinés vivant dans des milieux où la dothiéntérie existait à l'état endémique (Maroc, Algérie), où à l'état épidémique (Avignon).

Les réactions générales ou locales, consécutives à la vaccination, sont ordinairement peu accusées (céphalée, courbature, légère hyperthermie, 37°5).

IV. — La vaccination par la méthode de Besredka est la seule capable de conférer une immunité expérimentale solide contre la fièvre typhoïde typique, aux animaux sensibles à ce virus (chimpanzé).

Appliquée en milieu épidémio-endémique, elle a conféré l'immunité absolue à tous les vaccinés.

Ce mode de vaccination présente le double avantage d'être rapide et de ne provoquer — à quelques exceptions près — aucune réaction locale ou générale.

V. — La vaccination par la méthode de Chantemesse donne lieu à des conclusions identiques à celles que nous avons formulées pour la vaccination de Vincent.

VI. — LA SÉROTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE a fourni des résultats cliniques intéressants dans les cas où Chantemesse a pu étudier l'action curative du sérum de son invention.

VII. — Le sérum de Rodet et Lagriffoul peut rendre des services dans le traitement de la fièvre typhoïde : à condition d'être employé dans les 10 premiers jours de la maladie, il est susceptible de transformer les formes graves en moyennes, les moyennes en légères, et de faire avorter ces dernières. Dans de nombreux cas, il abrège la durée de la maladie.

VIII. — De l'ensemble des faits actuellement connus il ressort ouvertement que « LA VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE TYPHOÏDE EST UNE DES PLUS UTILES CONQUÊTES DE L'HYGIÈNE MODERNE » (Vincent).

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALBERT (H.) et MENDENHALL (A. M.). — Reactions induced by anti-typhoid vaccination. *Am. J. m. sc.*, 1912, 232-240.
- ALDRIDGE. — Prevention of enteric fever in India. *J. R. A M. C.*, 1909.
- AROUSON. — *Berliner Klin. Woch.* 6 mai 1907.
- ARIMA (R.). — Ueber Antikörperbildung gegen Typhustoxine. *Centralbl. f. Bakteriol. (etc.)*, 1 Abt., Jena, 1912, LXV, Orig. 183-189.
- Ueber die Typhustoxine und ihre pathogene Wirkung, *Ibid.*, 424-436, 2 pl.
- BALTHAZARD. — Toxine et antitoxine typhique. Thèse, Paris, 1903.
- BAIL (O.). — Untersuchungen über Typhus u. Choleræ. Immunität. *Arch. f. Hyg.* Bd LII, 1905.
- BASSENGE. — Über das Wesen, die Wirksamkeit und Heilbarkeit des nach Briegerschen Struttelmethode hergestellten typhus Schutzstoffes. *D. med. Wochenschrift*, 1907.
- *Deutsch. Med. Woch.*, juillet 1908.
- BASSENGE et RIMPAU. — Beitrag zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. *Centr. Bl. f. Bakter.*, 1904.
- Immunisation active contre la fièvre typhoïde. *Festschr. zum 60 Geburtstag R. Kochs*, 1904, 315.
- BASSENGE et MAYER. — Zur Schutzimpfung gegen Typhus. *D. med. Wochenschrift*, n° 10, 1905.
- *Centralbl. für Bakt.*, t. XXXVI, 332.

- BASSENGE et MEYER. — Deutsche med. Woch., 1905, 686 et 697.
- BASS (C.-G.). — Anti-typhoid vaccination (N. Orl. M. et S. J., 1911-1912, 440-445).
- Annales I. Pasteur, 1904, t. XVI, p. 918.
- Annales I. Pasteur, juillet 1905, avril 1906, juillet 1906.
- BAUMGARTEN et A. WOLFFOWICZ. — Uber Injektionsversuche mit Typhus bacillen. Centr. Bl. f. Klin. medic., n° 4, 1887.
- BEUMER et PEIPER. — Zur Etiologischen Bedeutung der Typhus bacillen. Cent. Bl. f. Klin. medic., 1886.
- BERNARD (Paul). — La sérothérapie antityphique. Th. Lyon, 1911.
- BESREDKA. — De l'immunisation active contre la peste; le choléra et l'infection typhique. Annales de l'Inst. Pasteur, 1902.
- De l'antiendotoxine typhique et des antiendotoxines en général. Annales de l'Inst. Pasteur, 1906.
- BESREDKA et H. STROBEL. — De l'anaphylatoxine typhique (Compte rendu Soc. de biologie, Paris, 1911, XXI, 413-415).
- BESSERER et JAFFÉ. — Deutsche med. Woch., 1905, n° 51.
- BEUMER et PEIPER. — Zeitschr. für Hyg., 1886, t. I, p. 489.
- Zeitschr. für Klin. Med., t. XXVIII, p. 328.
- BEZZOLA. — Centralblatt für Bak., oct. 1908.
- BEZZOLA (C.) et C. VALLARDI. — Contributo alla conoscenza della immunita antitifica naturale (Path. riv. quindicin, Genova; 1911-1912, 353-358).
- BIRT. — Enteric fever in the inoculated. Brit. Med. Journ., n° 2141, 1901.
- BISCHOFF. — Das Typhusimmunisierungs verfahren nach Brieger. Zeitschrift f. Hyg. u. Infek. Krank. Bd. LIV, 1906.
- BRAUN (A). — L'immunisation active contre la f. typhoïde. Lyon médical, n° 13, 1906.
- BITTER. — Zeitschr. für Hygiene, 1892, Bd XII.
- BÖHME. — Bacteriolytische sera, in Kraus et Levaditi.
- BRIEGER, KITASATO et WASSERMANN. — Uber Immunitat u. Giftfestigung. Zeitschrift. f. Hyg., III, 1892.
- BRIEGER. — Uber Darstellung einer specifisch wirkenden substanz aus Typhusbacillen, D. med. Wochenschrift, n° 27, 1902, 30 juin 1904.

BRIEGER. — Über Schutzimpfung gegen Typhus u. Cholera. D. Kolonial Kongress, 1905, Berlin 1906.

BRIEGER et EHRLICH. — Zeitschr. für Hygiene, 1893, t. III.

BRIEGER et MAYER. — Deutsche med. Woch., avril 1903, p. 309.

BRUNON. — Académie de médecine, février 1906.

— Normandie médicale, février 1907.

BRUSCHETTINI. — Riforma med., 1892, vol. VIII.

BROOKE. — Antityphoid vaccination. Calif. State, J.-M.-San Franc., 1912, X, 291-294.

BUARD (G.). — De la vaccination antityphique; état actuel de la question. Gaz. hebdomadaire de médecine de Bordeaux, 1912, XIII, 181-186.

BUCHNER. — Münchener med. Woch., 1893, 814.

BUIST. — Antityph. Inoculation. J. R. A. M. C., 613-622, 1907.

BULLOCH. — Transact., of Path. Soc. London, 1901.

Beiträge zur Schutzimpfung gegen Typhus. Bearbeitet in der Med. Abteilung der Kgl. Preuss. Kriegsministerium H. 28. Berlin, 1905.

Beobachtung über Ergebnisse der Typhusschutzimpfung in der Schutztruppe f. S. W. Afrika. Arch. f. S. W. Afrika. Arch. f. Schiff. u. Tropen Hyg. Bd IV, 1905.

Bulletins de l'Acad. de Médecine, 1906-1910.

CAR (H.) et NACARTHUR (H.-D.-C.). — Two cases of enteric fever treated by anti-typhoid vaccine, J. Roy. Army, Med. corps. Lond., 1912, XIX, 89-91.

CARAFFA (V.). — Sul valore terapeutico dei vaccini di Wright. Gaz. med. di Roma, 1912, XXXVIII, 58-62.

CASAGRANDE et TRINCAS. — Sopra un vaccino e siero antitifico ottenuto con culture in essudato sterile. Soc. tra. Cult. Sienv. med. Cagliari, 1907.

CASTELLINI. — Prove di vaccinazione antitifica nell'uomo. Rivista critica di clinica medica, n° 40, 42, 1907.

CASTELLANI. — Observations on typhoid vaccination in man with attenuated live cultures. Lancet, vol. II, n° 8, 1909.

CERRANO. — I più importanti processi di vaccinazione antitifica dal punto di vista pratico. Gaz. osp., Milano, 1901, XXXIII, 227-229.

CHANTEMESSE. — Toxine typhique soluble. Congrès de Madrid. Presse médicale, 13 avril 1898.

CHANTEMESSE (A.). — Prophylaxie et vaccination contre la fièvre typhoïde. Bull. Acad. de Med. Science, 7 décembre 1909.

- Presse Médicale. 1904.
- Congrès international hygiène, sept. 1907.
- Rev. gén. des sciences pures et appliquées, 1907.
- Gaz. méd., Paris, 1911, 409.
- Rev. de thérap. méd. chir., Paris, 1912, 37-40.
- De la durée de l'immunisation par voie intestinale. Compte rendu Acad. sc., Paris, 1911, CLIII, 1087.
- Etude expérimentale de l'infection éberthienne. J. de physiol. et de path. gén. Paris, 1911, XIII, 911-914.
- Immunisation contre l'infect. éberth. exp. par voie intestinale chez le lapin. *Ibid.*, 942-954.
- Sur la prophylaxie de la fièvre typhoïde. Bull. Acad. du Méd. Séance du 28 décembre 1899.
- Sur la prophylaxie de la fièvre typhoïde. Bull. Acad. de Méd. Séance du 8 février 1910.
- Sur la vaccination antityphique. Bull. Acad. de Méd. Séance du 14 février 1911.
- Sur la vaccination antityphoïde. Bull. Acad. de Méd. Séance du 5 décembre 1911.
- Sur la vaccination antityphoïde. Bull. Acad. de Méd. Séance du 19 décembre 1911.

CHANTEMESSE et WIDAL. — Recherches sur le bacille typh. et l'étiologie de la fièvre typhoïde. Arch. de physiologie normale et pathologique, p. 217, 1887.

- De l'immunité contre le virus de la fièvre typhoïde conférée par les substances solubles. Annales de l'Institut Pasteur, 1888.
- Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique et l'infection typhique. Annales de l'Institut Pasteur, 1892.

CLARK (O.). — The prevention of typhoid fever by vaccination. Iowa M. J., des Moines, 1912-13.

COLE et RUFUS. — Experimenteller Beitrag sur Typhus immunitat. Zeitschrift f. Hyg. u. Infekt. Krank. Bd. XLVI, 1904.

- COHN. — Zeitschrift für Hyg., 1903, Bd., XLV, 68.
- COMBE (E.). — La vaccination antityphique clinique. Paris, 1912, 81-85.
- Note sur la vaccination antityphique. Lyon Méd., 1912, 503-506.
- COMBE et LOUIS. — La vaccination antityphique. Rev. gén. Gaz. des Hôpitaux, n° 137, 30 nov. 1912.
- CONRADT. — Deutsche med. Wochenschrift, 1903.
- Deutsche und Woch., 1906, p. 26.
- COURMONT (J.), ROCHAIX (A.) et CHARLET (L.). — La vaccination antityphique par voie intestinale. Paris, 1911, num. spéc., 219-224. Revue de Médecine, t. 31 bis.
- COURMONT et ROCHAIX. — Immunisation par la voie intestinale. Acad. des Sciences, 10 mars 1911.
- De l'immunisation antitoxique par la vaccination antityphique. C. R. Acad. des Sc., 10 avril, 1911.
- La vaccination antityphique par la voie intestinale. Presse Médicale, 3 juin 1911.
- CROMBIE (A.). — Some further statistics regarding the effect of inoculation against typh. fever in S. W. Afrika. Lancel, vol. II, n°s 7-18, 1902.
- Lancel, 1902, 3 mai.
- CROSTHWAITE (W.-S.). — Notes on case of enteric fever which had received a first dose of antityphoid serum, J. R. A. M. C. 87, 1908.
- CULLINAN. — Reports of the R. Acad. of Ireland, 1901.
- CURSCHMANN. — Nothnagels spezielle Path. und Therapie, Bd. III.
- DAVIS (J.-S.). — J. Am. M. Ass., Chicago, 1912, 537-539.
- DELANOE. — Hypersensibilité. Soc. Biol., 1907.
- DRIGALSKY (V.). — Über Ergebnisse bei der Bekämpfung des Typhus, nach. Roch. Centr. Bl. f. Bakter. Abt. I. Bd. XXXV, 1904.
- DUNGERN. — Les anticorps. Iéna, 1903.
- Lancel, 1902, 16 août.
- DZIERGOWSKY (S.-K.). — Über Präventivimpfungen gegen Typhus. Mikrobiologische Gesellschaft zu Saint-Petersbourg, 21 mai 1904.

- EICHHOLZ. — Einige Erfahrungen über den Typhusverlauf bei geimpften und nicht geimpften mannschaften der Schutztruppe für S. W. Afrika. Münchener med. Wochenschrift, 777-779, 1907.
- EICHHORST. — Deutsche Arch. für Klin., Bd XXXIX, 271.
— Therapeut. Monatshefte, 1900.
- ELLIOTT (J.-B.). — Vaccine therapy in typhoid fever (South. med., Nashville, 1912, v. 1-7).
- ELLIOTT et WASHBURN. — Sitzung der med. Soc., 1901, 28 octobre.
- FIRTH (R.-H.). — A statistical study of antienteric inoculation. J. R. A. M. C., n° 6, 1911.
— Some recent facts as to enteric inoculation in India (J. Roy. Army med. Corps, Lond., 1911, XVII, 495).
— Recent facts as to enteric inoculation and the incidence of enteric and paratyphoid fevers in India (J. Roy. Army med. Corps, London, 1912, 157-160).
- FICH (E.-P.). — The prevention of typhoid fever by vaccines Northwest med., Seattle, 1912, 150-152).
- FLETCHER (J.-P.). — A rational indication for bacterial vaccine in typh. fever with a report of 14 cases. Journ. of the american med. Association, 15 avril 15 avril 1911.
- FORNS. — La vacunación preventiva de la fiebre tifoidea (Rev. espec. med., Madrid, 1912, XV, 25-34).
- FOSTER. — Antityphoid vaccination. J. of the amer. med. Assoc., p. 1808, 1910.
- FOULERTON. — Lancet 1906, 1588.
— Middlessex Hosp. Journ., 1899.
- FOX (R.-H.). — The present position of antityphoid inoculations and the desirability of its use for missionaries and other proceedings to tropical climates. J. of. Trop. med. a Hyg., 1^{er} juillet 1908.
- FRANKEL. — Deutsche med. Woch., 1913, n° 41.
- FRENKEL et SIMMONDS. — Die etiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Hambourg et Leipzig, 1886.
- FRENKEL. — Zur Lehre von des pathogenen Eigenschaften des Typhus bacillus. Centr. Bl. zur klin medic., n° 10, 1886.

- FRIEDBERGER et MORESCHI. — Vergleichende Untersuchungen über die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen cholera u. Typhus. Centr. Bl. f. Bakter. Bd. XXXIX, 1905.
- Über Typhus Schutzimpfungen. Centr. Bl. f. Bakter. Bd. XXXIX, 1905.
- Beitrag zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. D. med. Wochenschrift XXXII, 1906.
- Vaccination antityphique dans le Traité d'Immunité de Kraus et Levaditi.
- Berliner Klin. Woch., 1905, 1409.
- FRIEDBERGER. — Mémoire en l'honneur du 60^e anniversaire de Sal-kowski, Berlin, 1912.
- GAFFKY, KOLLE, HETSCH, KUTSCHEU. — Klinische Jahrb., 1905, 124.
- GAPERI (de F.). — La « phase négative » de Wright dans la vaccination antityphique des jeunes lapins. Centrabl. f. Bakteriologie (etc.), ab. Jena, 1912, orig., 161-167.
- GAUJOUX (E.). — La morbidité et mortalité par fièvre typhoïde à Montpellier (1896-1910). Première note : distribution mensuelle ; répartition par quartiers. Montp. médical, 1912, 477-486.
- Journal of the Roy., Army med. corps, 1909.
- GAZOLI. — Una esperienza di immunizzazione attiva contra la febbre tifoide nell'uomo. Corriere San. Milano, 742-761, 1908.
- GRACE (M. B.). — Typhoid vaccine in the treatment of typhoid fever ; report of cases. Texas M. J. Austin, 1912-1912, 12-16.
- GRAHAM. — Record of antityphoid inoculation performed on the third Battalion. Coldstreams Guards. J. R. A. M. C., 429-432, 1908.
- GRANJUX. — La vaccination antityphoïdique. Par., 1912, 5.
- GRATTAS et WEBER. — The preparation of antityphoid vaccine. Journ. of compared Path. u. Therap., juin 1908 id., J. R. A. M. C., 62-67, 1909.
- Antityphoid vaccination in the army. Transvaal med. Journ., 136-139, 1909.
- GREGORY (P.-P.). — Antypoid inoculation Albany M. Ann., 1912, 444-448.
- GOODALL. — Proc. Roy. Soc. Of med., juin 1909.

- HAILER, RIMPAU et UNGERMANN. — Versuche über die Abtötung von Typhusbazillen im infizierten Kaninchen durch chemische Mittel. Centralbl. f. bakteriolog. (etc.), 1911, 112.
- HACHTEL (J.-W.) et STONER (H.-W.). — Prophylactic inoculation, 1912, 13-17.
- The use of antityphoid vaccine in public institutions and amongst civilians. Am. J. Pub. Health, N. Y., 1912, 157-161.
- HARPOLE. — Preventive vaccination against typhoid fever. Lancet-Clinic, Cincin., 1912, 378-380.
- HARTSOCK. — Antityphoid vaccination Journ. of the am. med. Assoc. Vol. XIV, 1910.
- HAMILTON (A.). — Experiments in antityph. inoculation. Transaction of the Chicago Path. Society. Vol. VIII, 1911.
- HAHN (G.). — Über die baktericide Wirkung des Menschen Blutserums gegenüber Typhusbacillen. D. arch. f. Klin. med. Bd. XXXII, 1905.
- Immunisierung u. Heilversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münchener med. Wochenschriften, 1897.
- HARRISON. — Report on the result of experiments in connection with antityphoid vaccine. J. of R. A. M. C., mai 1907.
- Memorandum regarding antityphoid inoculation J. R. A. M. C., 63 à 65, 1906.
- HERTZ. — Wiener Klin. Woch., décembre 1909.
- Journal of the Roy. Army medic. corps, mai 1908.
- HETSCH et KOLLE. — « Typhus » in Handbuch für Bakt.
- HETSCH. — Die wissenschaftlichen Grundlagen der Typhusschutzimpfung. Berlin, 1906.
- HETSCH et KUTSCHER. — Vergleichen de Untersuchungen über verschiedene Verfahren der Typhusschutzimpfung. B. Specialler Teil. Klin. Jahrb. Bd. XIV, 1905.
- HEWLETT. — Proc. Roy. Soc. medic., juin 1909.
- HOFFMANN. — Prüfung des Meyer Bergellschen Typhus serum. D. med. Wöchenschrift, 564-568, 1909.
- HOLLIS. — Medical Record, p. 622, 1910.
- IRWIN et HOUSTON. — Lancet, 1909.

- IZABOLINSKY (M.). — Bacteriology of typhoid fever; sketch of the present state of the question. St-Petersb., 1911.
- JEWETT (D.-B.). — The uses of typhoid vaccine. N.-Am. Journ. Homœop. N. Y., 1912, 354-363.
- JOB et GRYZEZ. — Vaccination antityphique. Revue d'Hyg., 363-371, 1906.
- JOSIAS. — Acad. de méd., 6 mars 1906.
- JÜRGENS. Berlin. Klin. Woch., 1905, 51.
- KOLLE (W.). — Vergleichende Untersuchungen über verschiedene Verfahren der Typhusschutzimpfung. A, Allgm Teil. Klin. Yarbuch. 1905.
- Über den Stand der Typhusschutzimpfungsfrage auf Grund neuesten Untersuchungen. D. med. Wochenschrift, XXXI, 1905.
- Veröffentlichungen aus dem Gebiete des militärsanitätswesen id., XXVIII, 1905.
- Discussion au Congrès colonial allemand, 1905.
- KOLLE et LENTZ. — Traité de Kolle et Wassermann, IV, 881.
- KOLLE et MEINICKE. — Klin. Jahrb., 1906, XV, 151.
- KRAUS et PRIBRAM. — Wien. klin. Woch., 1905, et Centralb. f. Bakt., 1906-1907.
- KRAUS et V. STENITZER. — Über anaphylaktische Erscheinungen bei Immunisierung mit Giften der typhus-und paratyphus-bacillen. Wiener Klin. Wochenschrift, 645-646, 1908.
- KUHN. — Weitere Beobachtungen über die Ergebnisse der Typhusschutzimpfung in der Schutztruppe f. S. W. Afrika. D. milit. Zeitschrift, 118, 1907.
- KUTSCHER. — Ergänzungsband des Handb. der path. mikroga-nismen, 1906.
- KUTSCHER et MEINICKE. — Zeitschrift f. Hyg., avril 1906.
- LAFARGUE. — La vaccination antityphique. Thèse Bordeaux, 1912.
- LAFOSSE et SOUVESTRE. — Répertoire de médecine internationale.
- LAGRIFFOUL. — Thèse de Montpellier, 1900.
- LAGRIFFOUL et RODET. — La propriété antibactéricide du sérum antityphique; ses faits (Société de biologie, 19 déc. 1908).
- La propriété bactéricide ou sensibilisatrice du sérum antityphique (Société de biologie, 29 janv. 1909).

- LAGRIFFOUL et RODET. — Les propriétés bactéricide et antibactéri-
cide du sérum antityphique. Interprétation des faits.
Critique de la théorie de Neisser et Wechsberg (Société
de biologie. 26 juin 1909).
- Sérothérapie de la fièvre typhoïde; résultats cliniques (Soc.
méd. des hôp. de Lyon, 2 mars 1910).
- Sérothérapie de la fièvre typhoïde (Soc. des sc. méd. de
Montpellier, 11 mars 1910).
- Sérothérapie de la fièvre typhoïde; résultats cliniques
(Acad. des sc., 14 mars 1910).
- Sérothérapie de la fièvre typhoïde (Congrès franç. de méd.
intern., octobre 1910).
- Sérothérapie de la fièvre typhoïde; résultats cliniques.
65 cas de résultats précoces. Presse méd., 24 déc. 1910.
- LAMB et FOSTER. — Scientific memoir of the Government of India,
n° 21, 1906.
- LANDOUZY. — Sur l'emploi facultatif de la vaccination antityphique
dans l'armée. Presse médicale, 2 septembre 1911.
- LAMOTTE. — La vaccination antityphique. Scalpel. Liège, 21-23,
1907-1908.
- LEBREDO (M.-G.). — La fiebre tifoidea y las vaccinas antityficas
(San. y benefic. Bol. ofic., Habana, 1911, 514-520).
- LEISHMANN. — The blood changes following typhoid inoculation.
J. R. A. M. C., mai 1907.
- The progress of antityphoid inoculation in the army, J. R.
A. M. C., mai 1907.
- Statistical table of the recent results of antityphoid inocula-
tion. J. R. A. M. C., Vol. XII, 1909.
- Some points concerning typhoid vaccine. Practitioner, vol.
85, 1910.
- The military Surgeon, juin 1908.
- Antityphoid inoculation (Med. Press and Circ. Lond., 1912,
190-192).
- Antityphoid inoculation. Glasgow, 1912, 401-410.
- LEISHMANN HARRISON. — Smallmann Tulloch. An investigation.
upon the blood changes following antityphoid vaccine.
Journ. of Hyh. Bd. V. 1905.

- LEISHMANN Harrisson Grattan Webb. Kennedy. Third report on experiments in connection with antityph. vaccine. J. R. A. M. C. Vol. XI, 1908.
- LÉVY, BLUMENTHAL. — Med. Klinik, 1906, 411.
- LÉVY, BLUMENTHAL et MARXER. — Centralbl. für Bakt., 1906, 265.
- LIFFRAN. — La vaccination contre la fièvre typhoïde, son intérêt pour la marine. Arch. de méd., nov., Paris, 1912, 321-356.
- LÖFFLER. — Sur l'immunisation par la bouche.
— Deutsch. Med. Woch., 1904, 1913.
- LÖFFLET. — Deut. med. Woch. Déc. 1904.
- LORENZINI. — Ann. d. Ist. Mariagolino, etc., Genova, 1909-1910, 302-307.
- LUDKE (H.). — Grundzüge der modernen Behandlung und Bekämpfung des Abdominal Typhus. Abhandl. a. d. Gesamtgebiet der prakt. med. Bd. XI, 1909, Wuzbourg.
- LÜDKE (H.). — Die Serumtherapie des Abdominaltyphus, etc. München. med. Woch., 1912, 907-912.
— Centralbl. für Bakt. Bd XXXVIII. 289.
- LUXMOORE. — Journal of the Roy. Army Med. Corps, 1907.
- LUXMORE. — Report on the outbreak of enteric and on the effect of antityphoid inoculation among the 17th Lancier. Meerut India. J. R. A. M. C., mai 1907.
- MAC FADYEN. — On the bacteriolytic power of the blood and on its relation to the problem of antityphoid inoculations. Lond. Brit. Med. Journ., p. 882, 1903.
— Upon the immunising effects of the intracellular contents of the typhus bacillus as obtained by the disintegration of the organisme at the temperatur of liquid air. Proc. of the R. Soc. Vol LXXI, 1903.
— Centralbl. f. B., XLI, 226-271.
- MAC FADYEN et ROWLAND. — Centralbl. f. B. Abt. I. Bd. XXX, 753.
— Centralbl., f. B. 1903, Bd. XXXIV, 618.
- MARSDEN. — Brit. med. Journ., 1900. Vol. I, 1.017.
- MAVERICH (A.). — J. An. M. Ass. Chicago, 1912, 1672-1675.
- MÉNARD. — La vaccination antityphique, Gaz. méd. de Nantes, 1912, 2^e éd., XXX, 514-556.
- MELVILLE. — Brit. med. Journal, 1901, avril, 952.

- METCHNIKOFF et BESREDKA. — Des vaccinations antityphiques (1^{er}, 2^e, 3^e mémoires). Ann. de l'Inst. Pasteur. Paris, 1911, 865-881.
- MEYER et BERGELL. — Über typhus immunisierung. Berlin. Klin. Wochenschrift, p. 568-572, 1907.
- MIHIT. — Prophylaxie et vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. J. de méd. int. Paris, 1911, XV, 287-28.
- Ministère de la guerre allemand (O. S.). Bulletin XI (Examen du sérum de Meyer et Bergell), 1903.
- MONTEFRESCO. — Giorn. Inst. d. Naples, 1909.
- MOON (V.-H.). — In Chicago Path. Soc. 1911-1912, VIII, 252-254.
- MORESCHI (C.) et TADINI (A.). — Policlin. Roma, XVIII, sex. méd. 477-495.
- MORGENROTH. — Beobachtung über Ergebnisse der Typhus Schutztruppe f. S. W. Afrika. Arch. f. Schiffs u. Truhen Hyg.
- MORGENROTH. — Centralb. f. B., 1901. Bd. XXVI, 349.
- NATHAN-LARRIER. — Prophylaxie de la fièvre typhoïde par le vaccin de Wright. Presse médicale, p. 779, 1904.
- Presse méd., 1904, 779.
- NEISSER et SHIGA. — Deutsch. med. Woch., 1903, 61.
- NEISSER et WECHSBERG. — Münch. med. Woch., 1901, 697.
- NETTER. — Inoculations préventives contre la fièvre typhoïde. Bulletin de l'Inst. Pasteur, n° 24, 1906.
- NELSON (K.) et HALL (W.-M.). — A rapid method of inoculation against typhoid fever; method of administration of vaccine in some 3.500 injections in the 18th United States Infantry, manœuvre division. San Antonio, Tex. J. Am. M. Ass. Chicago, 1911, 1759-1761.
- NICHOLS. — Journ. of amer. med. Assoc., p. 2038, 1909.
- Bull. Acad. Med., 18 janvier 1910.
- OLLÉ (Paul). — La vaccination antityphique. Thèse Lyon, 1910.
- OSBORNE. — Lancel, 21 avril, 1900.
- OTTO. — Handbuch der Path. Miks, 1909, 231-253.
- Zeitschrift f. Hyg., 1899, Bd. XI, 393.
- Zeitschrift f. Hyg., 1894, Bd. XVIII, 1.
- PALADINO-BLANDINI. — Profilassi specifica del tifo abdominale. Annali d'Igiene sperimentale, fasc. 2, 1905.

- PEARSON. — Report on certain enteric fever inoculation statistics provided by It-col. R. J. S. Simpson. Lond. Brit. Med. Journ. 1243, 1246, 1909.
- PESCAROLE et QUADRONE. — Aktive Immunisation durch subkutane injektionen lebender typhusbacillen bei Ebertscher Infektion. Centr. Bl. f. innere Med. n° 40, 1908.
- PEJU. — Essai de vaccination antityphique. Saint-Etienne, Loire médicale, 245, 254, 1907.
- PETERSON (J.-J.). — Control of typhoid fever by vaccination (South, M. J., Nashville, 1912, 256-260).
- PFEIFFER et KOLLE. — Experimentale Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfungen des Menschen gegen Typhus. D. med. Wochenschrift, 12 nov. 1896.
- D. Med. Woch., 1896, 735.
- Zeitschrift f. Hyg., 1896, XXI, 203.
- PFEIFFER et MARX. — Über Schutzimpfung entgegen Cholera und Typhus D. med. Wochenschrift, n° 31, 1896.
- D. Med. Woch., 1898, 489.
- Zeitschrift f. Hyg., 1898, n° 37, 271.
- PFEIFFER et WASSERMANN. — Zeitschrift f. Hyg., 1893, n° 14, 46.
- PFEIFFER. — Über Schutzimpfung des Menschen bei Typhus Cholera und Pest. Centr. Bl. f. Bakter. Bd. XII, 1907.
- Über Schutzimpfungen des Menschen bei Typhus Centr. Bl. f. B. 705, 716, 1908.
- PHALEN. — Vaccine inoculation, prophylactic and curative of typhoid fever (J. Am. M. Ass. Chicago. 1912, 9-11).
- POMETTA. — Wien. med. Woch., 1901, n° 28, 1351.
- Korrespondenz bl. f. Schweizer Ärzte, 1901, 757.
- Publication sur l'ordre de l'office sanitaire du Ministère de la guerre prussien, 1908.
- RAMOND. — Fièvre typhoïde expérimentale. Presse médicale, 16 juillet 1898.
- RAYNAUD et NÈGRE (L.). — Bacilles typhiques algériens; isolement d'un bacille intermédiaire au typhique et au paratyphique. Comptes rend. Soc. de biol., Paris, 1912, 534.
- RAVENEL (M.-P.). — Anti-typhoid vaccination. Wisconsin M. J., Milwaukee, 1912-1913, XI, 4g-45.

RECIO (A.). — San. y benefic. Biol. ofic., Habana, 1912, VII, 43-45.

REILLE (P.). — La vaccination antityphoïdique au Maroc (Ann. d'hyg., Paris, 1912, 4 s., XVII, 130-143).

RENAUD (M.). — Etude biologique du vaccin antityphique. Presse médicale, 15 juillet 1911.

RODET. — Comptes rendus de la Soc. de biologie, mai 1904, juillet 1905, novembre 1907, décembre 1908, juin 1909, janvier 1910.

— Die serotherapie beim Typhus in Wolf-Essner (Handbuch der Serotherapie, 1910).

— Lyon médical, 1^{er} mai 1910.

RODET et FABRE. — Réactions de fixation avec le sérum antityphique; contribution à la technique de la réaction de Bordet-Gengou (J. de physiol. et de path. gén., 1912, XIV, 86-96).

— Result of anti-typhoid vaccination in the Army in 1911, etc. J. Am. M. Ass. Chicago, 1331-1333.

RODET et LAGRIFOUL. — Sérum antityphique, et propriétés bactéricide et antibactéricide. Compl. Rend. Soc. Biologie, 9 novembre 1907.

RODET et LAGRIFOUL. — Contribution à l'étude expérimentale de la sérothérapie de la fièvre typhoïde. Congrès international de médecine, Paris, 1910.

— Mécanisme de l'action du sérum antityphique. Montp. Méd., mars 1902.

— Phénomènes observés au cours de l'immunisation des animaux en vue de la préparation du sérum antityphique. Rapport à la caisse des rech. scient., 15 déc. 1906.

— Soc. de biologie, 29 juillet 1905.

— Soc. de biol., 29 juillet, 1905.

— Centralbl., f. B. Originale, 1906.

— Soc. de biol., 28 juillet 1906.

— Le sérum antityphique, Presse méd., janvier, 1907.

— Sérums antityphiques. La propriété favorisante, etc. Soc. de biol., 29 juillet 1905.

— La propriété bactéricide du sérum antityphique. Les faits. Soc. de biol., 19 décembre 1908.

RODET et LAGRIFFOUL. — Soc. de biol., 29 janvier 1909.

— Soc. de biol., 26 juin 1909.

— Sérothérapie de la fièvre typhoïde ; résultats cliniques. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 2 mars 1910. Soc. des sc. méd. de Marseille, 11 mars 1910. Acad. sc., 14 mars 1910.

— Sérothérapie de la fièvre typhoïde. Congrès français de méd. interne, octobre 1910.

— La sérothérapie de la fièvre typhoïde. Résultats cliniques, 65 cas de traitement précoce. Presse méd. 24 déc. 1910.

RODET, LAGRIFFOUL et ALY-WABBY. — La toxine du bacille d'Eberth. Arch. de Méd. expér., juillet 1904.

— La toxine soluble du bacille d'Eberth. Centralbl. f. B., août 1904.

RUSSEL. — The prevention of typh. fever by vaccination and by early diagnosis and isolation. The military Surgeon. Vol. XXIV, 1909.

— Antityphoid vaccination. Bulletin of J. Kopkins Hosp., mars 1910.

— The immediate result of the administration of 3.600 doses.

— The prevention and treatment of typhoid fever with antityphoid vaccine. Boston med. a. surg. Journ., 1911.

RICHARDSON (M. W.) et LESLEY SPOONER. — Antityphoid inoculation as introduced into certain training schools for nurses in Massachussets. Boston med. a Surg. Journ. 1911.

Report of the surgeon general to the secretary of war U. S. A. army, 1911.

REISCHKOLONIALAMT. — Bd. I. Administratives Teil. Beilin, 1909.

SACHS. — Arch. f. Anat. u. Physiol., 1903.

SACQUÉPÉE (E.). — Vaccination antityphique dans la Bibliothèque de thérapeutique de Gilbert et Carnot.

— La vaccination antityphique. Paris méd., 1911-12, 181-191.

— In médicaments microbiens. Gilbert et Carnot, 1910.

SACQUÉPÉE et CHEVREL. — Vaccination active croisée de bacilles typhiques et paratyphiques. Compt. rend. Soc. t. XIX, 1905.

SADLER (J.-F.). — Vaccine treatment of typhoid fever. J. Vaccin Thérap., 1912, 17-20.

- SADLER. — The antigen (vaccine) treatment of enteric fever. Quart. J. Med., Oxford, 1911-1912, 193-228.
- SALOMONSEN et MADSEN. — Ann. Inst. Pasteur, 1897, 315.
- SANARELLI. — Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale. Annales Inst. Pasteur, 1892.
- Ann. Inst. Pasteur, 1894, VIII, 193.
- SANADZÉ. — Recherches expérimentales sur la réaction de fixation de Bordet-Gengou, particulièrement étudiée dans des sérums antityphiques. Compt. rend. Soc. Biologie, 1908.
- SANBORN. — Antityphoid vaccination. Boston med. a. surg. Journ., 4 juin 1908.
- SANITATSBERICHT über die kaiserliche Schutztruppe f. S. W. Afrika während des Herreros u. Hottentottenaufstandes für die Zeit von, 1^{er} janvier 1904 bis. 31 mars 1907, Berlin, 1907.
- SAPPINGTON. — Studies in typhoid vaccines and opsonins. Journ. of med. research. vol. 12, 1910.
- SCHIAN. — La lutte contre la fièvre typhoïde dans la campagne contre les Herreros.
- SCLAVO. — Di un primo esperimento publico di vaccinazione antitifica eseguita in Italia. Rivista critica di clin. med., n° 40, 1905.
- SCHOENE. — Spezifische komplementbindende Stoffe im Blutserum von Typhusbacillenträgern, 1908. Munch. med. Wochenschrift 1063.
- SCHUDER. — Zeitschrift für artzliche Fortbildung, 1910.
- SCHUTZE. — Deutsche med. Woch., 1902, 478.
- Mémoire pour le 60^e anniversaire de Koch, 657.
- SCHWAZ et PICK. — Bioschemische Zeit., janvier 1909.
- SEMPLE. — A preliminary note on the vaccine therapy of enteric fever. Lancet, 12 juin 1909.
- SEMPLE et MATSON. — On the preparation and keeping properties et antityph. vaccine. Lancet, n° 7, 14 août 1909, p. 436.
- SENEZ et RAUQUÉ. — Préparation du vaccin antityphique. Cultures stérilisées par l'iode (Marseille médical, 1^{er} janvier 1913).
- SHARPLESS. — Note on treatment of typhoid periostitis by vaccines (J. Am. M. Ass., Chicago, 1912, 1114.
- SHAW. W. VERNON. — The immunisation of animals by the bacillus typhosus. Lancet, vol. II, 1903.

- SHIGA. — Über aktive Immunisierung der Menschen gegen dem Typhusbacillus. Berlin. Klin. Wochenschrift, p. 99, 1904.
- SHOEMAKER. — Observation on prophylactic inoculation against typhoid fever. N.-York med. Journ., 265-267, 1909.
- SIROTTININ. — Die Uebertragung von Typhusbacillen auf Versuchsthiere. Zeitschrift f. Hyg. Bd. I, 1886.
- SLEEWYCK. — Deutsche med. Woch., décembre 1908.
- SMALLMANN. — A preliminary note on the use of antityphoid vaccine in the treatment of enteric fever. J. R. A. M. C., 136-136, 1909.
- SMITH. — Antityphoid or antienteric inoculation. Jour. of the trop. med. Vol. II, 1904.
- Med. Chronicle, 1901.
- SMITH et BROOKS. — J. hyg., Cambridge, 1912, 77-107.
- SOULIÉ (H.). — La vaccination antityphoïdique (Bull. méd. de l'Algérie, Alger, 1911, XXII, 545-549).
- La vaccination antityphoïdique (Bull. méd. de l'Algérie, Alger, 1911, XXII, 663-665).
- STERN. — Über Immunität gegen abdominaltyphus. D. med. Wochenschrift, n° 37, 1892.
- STEVENSON. — The prophylactic treatment of enteric fever by inoculation. The Dublin Journ. of med. sciences, XII, 1902.
- STEINTZER et KRAUS. — Wien. Klin. Woch., 7 mars 1907, 21 mars 1907, 30 avril 1908, octobre 1909.
- STENDEL. — Compte rendu du Congrès colonial allem., 1905, 191.
- STENITZER. — « Sérothérapie beim Typhus » (in Kraus et Levaditi, 1909, 216-222).
- STRONG. — Congrès internat. d'hyg., 1907, II, 1084.
- TOOTH. — Inoculation against enteric fever. St.-Barth. hosp. Journ., 67-69, 1906.
- TORDAY. — The question of immunisation against typhoid. Budapest orv. uppsag. 977-979, 1907.
- Clin. med. Ital., 1905, 114.
- TRIGLIA et MAZZUOLI. — Prose di vaccinazione antitifica eseguita in Poggibonsi. Clinica medica italiana, n° 2, 1906.
- TROMSDORFF. — Arch. f. Hyg., 1903.
- TURRO. — Bulletin Inst. Pasteur, janvier 1907.

VACCINATION (La) antityphique dans l'armée aux Etats-Unis (Bull. Officé internat. d'hyg. publ.) Paris, 1912, 1006-1017).

VAIVRAND. — La vaccination antityphoïde. Rev. méd. de l'Est, Nancy, 1912, p. 378-380.

VERHANDLUNG des D. KOLONIAL KONGRESS, 1905. Berlin, 1906.

VINCENT. — Les méthodes de vaccination antityphique, leur emploi dans l'armée. Arch. de méd. et de pharm. milit., 424-154, 1900.

— Archives de médecine militaire, 1908.

— Rapport sur les épidémies. Bull. Acad. méd., 26 oct. 1909, et Journ. Off., 6 nov. 1909.

— Discussion : Bull. Acad. Méd. 1909, séances des 26 oct., 16 nov., 30 nov., 7, 21, 28 déc. Bull. Acad. méd. 1910, séances des 4, 11, 18 janv., 8, 15, 22 fév. Vote des propositions, séance du 1^{er} mars 1910.

— Sur la vaccination de l'homme contre la fièvre typhoïde. Bull. Acad., méd., 21 juin 1910.

— Rapport sur la vaccination antityphique, au nom de la commission, séance du 24 janvier 1911.

— Discussion : Bull. Acad. méd., 1911, séances des 21 janvier, 7, 14 et 21 février.

— Vote des conclusions du rapport sur la vaccination antityphique. Bull. Acad. méd., séance du 28 février 1911.

— Remarques sur la vaccination antityphique. A propos de 5.000 cas d'immunisation par les vaccins polyvalents. Bull. Acad. méd., séance du 14 mai 1912.

— Une grave épidémie de fièvre typhoïde à Avignon (juin-août 1912). Résultats de la vaccination antityphique dans cette ville. (Bull. Acad. méd., séance du 8 octobre 1912).

— Les bases expérimentales de la vaccination antityphique (C. R. Acad. Sc., 7 février 1911).

— Sur l'immunisation active de l'homme contre la fièvre typhoïde. Nouveau vaccin antityphique (C. R. Acad. Sc., 21 février 1910).

— Sur l'immunisation active de l'homme contre la fièvre typhoïde (C. R. Acad. sc., 26 août 1912).

- VINCENT. — Sur l'action du vaccin antityphique polyvalent, chez les personnes en état d'infection latente par le bacille d'Eberth (C. R. Acad. Sc., 21 octobre 1912).
- Sur le spléno-diagnostic de la fièvre typhoïde (C. R. Acad. Sc., 11 novembre 1912).
 - XIII^e Congrès des médecins français, Paris, octobre 1912 (non paru).
 - Rapport sur les épidémies. Journ. Off., 6 nov. 1909.
 - Sur la vaccination antityphique. Soc. de biologie, 29 juillet 1911.
 - Remarques sur la vaccination antityphique. Presse médicale, 29 nov. 1911.
 - Résultats de la vaccination antityphoïdique au Maroc.
 - Revue d'hygiène et de police sanitaire, 20 décembre 1911.
- WARSD. — Some notes on the results of antienteric inoculation. J. R. A. M. C. 436, 448, 1906.
- WASSERMANN. — Experimentelle Beiträge zur Frage der aktiven Immunisierung des Menschen. Festschrift. f. R. Koch. Centr. Bl. f. Bakter Bd. XXXV, 1904.
- Beiträge zur Typhuschutzimpfung. Zeitsch. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Leipz., 1911, XX, 204-214.
 - Deutsche Med. Woch., décembre, 1908.
 - Mémoire pour le 60^e anniversaire de Koch, 527.
 - Compte rendu du 13^e Congrès d'Hygiène. Bruxelles. 1903.
- WASSERMANN et CITRON. — Zeitschr. für Hygiene, 1907, 331.
- WASSERMANN et COLI. — Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität, Zeitschrift f. Hyg., t. XLVI, 1904.
- WATTERS. — Vaccines in typhoid. Clinique Chicago, 429-481, 1909.
- WATTERS et EATON. — Medical Record, 75-93, 1909.
- WILSON. — J. R. A. M. C., p. 101, 1909.
- Berl. Klin. Woch., 1890, 209.
 - Brit. med. Journ., I, 1018.
- WRIGHT et SEMPLE. — Remarks on vaccination against typhoid fever. Brit. med. Journ., 30 janvier 1897.

WRIGHT et LAMB. — Observations on the question of the influence which is exercised by the agglutinins in the infected organism. *Lancet*, 23 décembre 1899.

WARD. — Officiell Bericht, 1903.

WERNER. — *Soc. de Biolog.*, mai 1904.

WILCOX (R.-W.). — *Am. Pract.*, n° 8, 1912, 105-108.

WILLIAMS (A.-W.). — *Am. J. M. Sc., Phil. et N. Y.*, 1912, 252-354.

WHITE (A.-H.). — *Tr. Roy. Acad. M. Irland Dubl.*, 1911, 470-474.

WOLF. — *Berlin. Klin. Woch.*, 1903, n° 20. *Münchener Med. Woch.*, 1903, n° 14.

WRIGHT. — On the method of measuring the bactericidal power of the blood for experimental purposes, *Lancet* 1^{er} décembre 1900.

— On the changes effected by antityphoid inoculation in the bactericidal power of the blood with remarks on the probable significance of these changes. *Lancet*, 14 sept. 1901.

— On the results obtained by antityphoid inoculation in the case of an epidemic of typhoid fever which occurred in the Richmond Asylum Dublin. *Brit. med. Journ.*, 26 oct. 1912.

— Synopsis of the results which have been obtained by antityphoid inoculations. *Lancet*, 6 sept. 1902.

— On the bacteriolytic power of the blood and on its relation to the problem of antityphoid inoculation and the recent work of Mac Fadyen. *Brit. med. Journ.*, 4 avril 1903.

— A short treatise of antityphoid inoculation. Westminster, 1904.

— Essai sur l'inoculation antityphique. Jena, 1910.

— *Lancet*, 1896, 19 septembre, 807.

— *Lancet*, 1901, 14 septembre, 715.

— *Lancet*, 1902, 5 juillet, 11.

— *Lancet*, 1900, 1.556.

— *Lancet*, 1901, 2 mars, 609.

— *Brit. med. Journ.*, 1901, 1.226.

— *Lancet*, 1901, 6 septembre, 651.

— *Brit. med. Journ.*, 10 octobre 1903, 906.

WRIGHT et LEISHMANN. — Remarks on the results wich have been obtained by the antityphoïd inoculations and on the methods which have been employed in the preparation of the vaccine. Brit. med. Journ., 20 janvier 1900, p. 122.

YVERT. — Les méthodes de vaccination antityphique. Gazette des hôpit. de Lyon, 1909.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 17 janvier 1913.

Le Recteur,
Ant. BENOIST.

VU ET APPROUVE :
Montpellier, le 17 janvier 1913.

Le Doyen,
MAIRET.



SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!
